PYRIDAZONES-3, PRÉPARATIONS, PROPRIÉTÉS CHIMIQUES ET PHARMACOLOGIQUES

PAR

GÉRARD LECLERC

STRASBOURG 1969

N° d'ordre: 520

THÈSE

PRESENTEÉ

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR D'ÉTAT

PAR

GÉRARD LECLERC

STAGIAIRE DE RECHERCHES AU C.N.R.S.

PYRIDAZONES – 3, PRÉPARATIONS, PROPRIÉTES CHIMIQUES ET PHARMACOLOGIQUES

Soutenue le 19 avril 1969 devant la Commission d'Examen:

M.M. G. OURISSON	Président
J. SCHREIBER J. P. EBEL	Membres du jury
J. ELGUERO C. G. WERMUTH	Membres invités

Imprimé Berenz
Représentant: M. Kiefer – Nouvelle Cité 17 – 67 Lingolsheim

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE DE STRASBOURG
Faculté des Sciences

Doyen : Professeur J.H. VIVIEN

Doyens Honoraires : A.KIRRMANN, P.LACROUTE, H.J.MARESQUELLE,G.MILLOT

Professeurs Honoraires : P.DE BEAUCHAMP, L.BOISSELET, H.CARTAN, G.CERF, C. CHABAUTY, A. CHRETIEN, J.DENY, Ch.EHRESMANN, M. FRECHET, Mlle S. GILLET, A.HEE, R.HOCART, A.KIRRMANN, G. LEMEE, P.L'HERITIER, A.LICHNEROWICZ, L.NEEL, Ch.SADRON, E. TERROINE, H.VILLAT, H. WEISS, Et. WOLFF, J. YVON

Maître de Conférences Honoraire : R. WEIL

Professeurs :

H.J. MARESQUELLE	T.	Biologie végétale
H. FORESTIER	T.	Chimie générale
J. ROTHE	T.	PHysique du Globe
P. LACROUTE	T.	Astronomie
J.H. VIVIEN	T.	Zoologie et Embryologie expérimentale
A. MAILLARD	T.	Physicochimie du Pétrole
S. GORODETZKY	T.	Physique générale et Physique nucléaire
L. SACKMANN	T.	Mécanique des Fluides
J. BYE	T.	Chimie Physique
R. LOMBARD	T.	Chimie organique
Mlle M. PEREY	T.	Chimie nucléaire
S. GOLDSZTAUB	T.	Minéralogie et Pétrographie
P. JOLY	T.	Biologie générale
H. BENOIT	T.	Physicochimie macromoléculaire
P. CUER	T.	Physique générale et physique corpusculaire
G. MILLOT	T.	Géologie et Paléontologie
R. LECOLAZET	T.T.P.	Physique du Globe
H. SAUCIER	T.T.P.	Minéralogie
R. ROHMER	T.	Chimie minérale
Mlle A. GAGNIEU	T.T.P.	Botanique
S. NIKITINE	T.	Physique générale
F. STUTINSKY	T.	Physiologie générale
B. WURTZ	T.T.P.	Chimie biologique
J. BRENET	T.	Electrochimie
G. OURISSON	T.T.P.	Chimie
A. COCHE	T.T.P.	Physique nucléaire
R. CERF	T.	Physique générale
J. FRENKEL	T.T.P.	Mathématiques
P. TAGLANG	T.	Physique
J.P. LONCHAMP	T.T.P.	Physique
A. DELUZARCHE	T.T.P.	Chimie
J.B. DONNET	T.T.P.	Chimie Physique
R. ARMBRUSTER	T.T.P.	Physique
A. ROCHE	T.T.P.	Physique du Globe
L. HIRTH	T.	Microbiologie
A. SIGOT	P.S.C.	Zoologie

A. FUCHS	T.	Mécanique rationnelle
A. GALLMANN	T.T.P.	Physique
P. MIALHE	T.T.P.	Physiologie animale
J.P. EBEL	T.	Chimie biologique
J. PARROD	T.T.P.	Chimie
R. WEY	T.T.P.	Chimie
Mme D. MAGNAC	T.T.P.	Physique
M. DAUNE	P.S.C.	Physique
J.P. ADLOFF	T.T.P.	Chimie nucléaire
D. BERNARD	T.T.P.	Méthodes mathématiques de la physique
E. DANIEL	T.	Physique expérimentale
P. CHEVALIER	T.	Physique
J. GREMILLARD	T.T.P.	Mécanique des Fluides
P. CARTIER	T.	Mathématiques
G. REEB	T.	Topologie
R. CHAUVIN	T.	Psychophysiologie
J. WUCHER	P.S.C.	Physique
Mme BRINI M.	P.S.C.	Chimie
R. BARO	P.S.C.	Physique
H. DURANTON	P.S.C.	Botanique
R. WEISS	T.T.P.	Chimie
P. FEDERLIN	T.T.P.	Chimie
J. LERAY	P.S.C.	Physique
J.P. SCHWING	P.S.C.	Chimie
M. SIESKIND	P.S.C.	Physique
G. MONSONEGO	T.	Physique théorique
P. GABRIEL	T.T.P.	Mathématiques
C. WIPPLER	T.	Physicochimie des Hauts Polymères industriels
P.A. MEYER	T.T.P.	Mathématiques
G. WEILL	P.S.C.	Physique
J.M. BLOCH	T.	Chimie
A. CLAUSS	P.S.C.	Chimie
E. FOLLENIUS	P.S.C.	Zoologie
J. LUCAS	P.S.C.	Géologie
J.J. THIEBOLD	P.S.C.	Biologie animale
G. GLAESER	T.	Mathématiques
J.H. WEIL	P.S.C.	Chimie biologique
D. FOATA	P.S.C.	Mathématiques

Professeurs associés :

A.BANDERET (E.A.H.P.) - R.CLELAND (Physique) - G.PEROLD (Chimie)
J. SAMPSON (Math.)

Maîtres de Conférences :

H. DANAN	Physique
Mme WINTER Chr.	Physique
J.P. EBERHART	Minéralogie
Mme D. CAGNIANT	Chimie
X. FERNIQUE	Mathématiques
J. STREITH	Chimie
F. GAUTIER	Physique propédeutique
G. SUTTER	Physique électronique
J.M. LEHN	Chimie
Cl. ROBERT	Physique
Fr. LACROUTE	Biologie végétale

A. GIRARDIE	Biologie animale
M. GOUNOT	Botanique
J. DEHAND	Chimie minérale
J. PRADINES	Mathématiques
F. BECKER	Physique mathématique
M. KAROUBI	Mathématiques
A. MIGNOT	Mathématiques appliquées
R. VOLTZ	Physique théorique
A. MICHARD	Géologie
J.M. GIRAUD	Mathématiques
Y. BOULANGER	Chimie biologique
D. DACUNHA-CASTELLE	Mathématiques
J.P. BRETAGNOLLE	Mathématiques
J.J. RIEHL	Chimie
C. DELLACHERIE	Mathématiques

Maîtres de Conférences associés :

V.AVANISSIAN (Mathématiques) - J.APSIMON (Chimie) - R.CAIROLI (Mathématiques) - E. BADE (Mathématiques) - H. GOLDWHITE (Chimie) G. LETTA (Mathématiques) - G. RINEHART (Mathématiques) - M. SZYMONA (Chimie biologique)

Secrétaire général de la Faculté : G. SAINT-PE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548025_0022

A mes parents,

A ma femme,

A mes enfants,

En témoignage d'affection et
de gratitude.

Le travail exposé dans cette thèse a été effectué dans le service de Chimie Organique de la Faculté de Pharmacie de Strasbourg.

Je remercie Monsieur le Professeur J. SCHREIBER pour l'accueil bienveillant qu'il m'a réservé dans son laboratoire.

Je dois à Monsieur le Professeur G. OURISSON ma formation et mon goût pour la chimie organique. Je le prie de trouver ici le témoignage de toute ma reconnaissance pour avoir bien voulu accepter la présidence du jury.

Que Monsieur le Professeur J.P. EBEL et Monsieur J. ELGUERO Maître de recherches au CNRS qui ont bien voulu faire partie de la Commission d'examen, veuillent aussi trouver ici le témoignage de ma gratitude.

Je remercie Monsieur C.G. WERMUTH, Chef de travaux à la Faculté de Pharmacie. Il a guidé mes premiers pas dans la recherche, et je lui dois le sujet de ce travail.

Je remercie également Monsieur le Docteur BAETZ directeur des laboratoires Egic, et la direction générale du CNRS pour l'aide financière qu'ils m'ont apportée.

Je suis heureux d'exprimer ma gratitude à tous ceux et celles qui, a des titres divers m'ont aidé au cours de mes travaux, en particulier Mademoiselle J. TEYBER et mes amis du laboratoire.

I N T R O D U C T I O N

De nombreux travaux ont été consacrés par CORDIER, SCHREIBER, et les collaborateurs (I à 8) à l'étude de la condensation des cétones aliphatiques et aromatiques avec des acides α-cétoniques. CHAKER en particulier s'est intéressé à la condensation de l'acétophénone avec l'acide pyruvique en milieu alcalin hydroalcoolique et a décrit brièvement les principaux résultats obtenus (2,3).

A notre entrée dans le laboratoire, il nous a été proposé de reprendre et de compléter les travaux de CHAKER. Il était en effet à prévoir que l'acide α-méthyl β-benzoyllactique devait posséder d'intéressantes aptitudes réactionnelles. Nous avons essayé de les mettre en évidence au cours du premier chapitre de ce travail.

Il était par ailleurs connu que la cyclisation des acides β-acyllactiques avec des hydrazines simples ou préalablement alcoylées, conduisait à des pyridazinones α-hydroxylées, faciles à deshydrater en pyridazones-3. Aussi nous avons envisagé l'extension de cette méthode à notre cas particulier, en nous proposant d'examiner les modalités variées de passage de l'acide α-méthyl β-benzoyllactique aux systèmes pyridazoniques correspondants. Les pyridazones-3 obtenues risquaient d'être en équilibre

avec leur forme lactime d'hydroxy-3 pyridazine ; ceci nous a amené à préciser par une étude spectrale quelle était la forme prédominante.

Les pyridazones nous intéressaient également pour leur réactivité chimique. En effet si de nombreuses publications décrivent les propriétés herbicides, fongicides, antibactériennes, et les différentes applications pharmacologiques des pyridazones, il en est très peu par contre qui étudient les propriétés chimiques de cet hétérocycle. C'est la raison pour laquelle il nous a été demandé de réaliser sur une pyridazone-3 prise comme modèle, le plus grand nombre possible de réactions chimiques, afin d'en illustrer la réactivité.

Parmi les pyridazones-3 synthétisées au laboratoire la morpholinoéthyl-2 méthyl-4 phényl-6 pyridazone-3 ou Ag 246 a montré une intéressante activité analgésique et psychotrope. Nous avons donc synthétisé de nombreux analogues de cette pyridazone, en vue de dégager les relations existant entre la structure et l'activité dans cette famille de composés, et dans l'espoir d'améliorer le prototype.

Notre travail sera donc divisé en 4 chapitres.

I) Préparation et propriétés de l'acide α-méthyl β-benzoyllactique.

2) Utilisation de l'acide α-méthyl β-benzoyllactique pour la synthèse de pyridazones-3, et structures des dihydro-4,5 pyridazones-3 et pyridazones-3 obtenues.

3) Propriétés chimiques des pyridazones-3.

4) Synthèses et études pharmacologiques d'analogues de l'Ag 246.

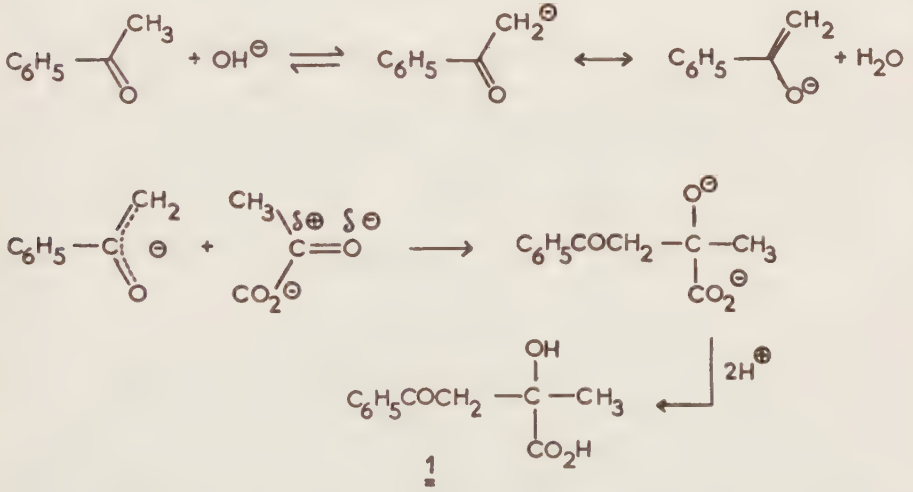
CHAPITRE I

CONDENSATIONS ENTRE L'ACETOPHENONE ET L'ACIDE PYRUVIQUE

I - PREPARATIONS ET PROPRIETES DE L'ACIDE α-METHYL β-BENZOYLLACTIQUE I

Travaux antérieurs

Il est maintenant connu et confirmé (2, 3) que la condensation en milieu hydroalcoolique alcalin de l'acétophénone avec l'acide pyruvique aboutit à l'acide α-méthyl β-benzoyllactique. Le mécanisme de réaction peut s'interpréter par une attaque nucléophile du carbanion provenant de l'acétophénone, sur le carbonyle de l'acide pyruvique.

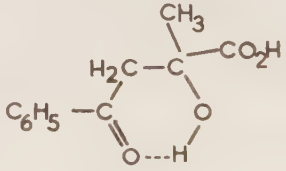


Ce mécanisme semble plausible puisqu'il conduit dans une première étape à la formation de l'ion énolate de l'acétophénone stabilisé par résonance et que l'attaque de cet anion sur le carbonyle du pyruvate de potassium est facilitée par le caractère électropositif du carbone de l'acide pyruvique.

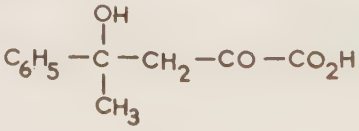
Travaux personnels

1) CONDENSATION EN MILIEU ALCALIN

Nous avons repris la même technique que CHAKER (2) pour obtenir l'acide I en y apportant toutefois quelques modifications et en garantissant la structure des produits obtenus par l'emploi des spectres IR, UV et de RMN. Le spectre IR montre une bande large caractéristique d'une fonction acide, une bande à 3 400 cm^{-I} attribuable à l'alcool tertiaire lié,et deux bandes à I 665 et I 725 cm^{-I} attribuables respectivement,au carbonyle de la fonction cétone aromatique (liée),et de la fonction carboxylique.



Le spectre UV présente un λ max. = 240 nm et un log. ε = 4,II tout à fait en accord avec celui d'une aryl-cétone. L'acétophénone elle-même absorbe à 243 nm avec un log. ε = 4,I0 (9). Ce fait est important, car il exclut à lui seul une formule du type



résultant d'une attaque éventuelle du dianion $\overset{\ominus}{CH_2} - CO - CO_2^{\ominus}$ formé en milieu basique, sur le carbonyle de l'acétophénone. Ce dernier mécanisme serait d'ailleurs peu probable, car il est défavorisé du point de vue thermodynamique. En effet, en milieu basique le carbonyle de l'acétophénone est certainement un mauvais nucléophile du fait que l'acidité de l'hydrogène en α conduit à un équilibre mésomère

D'autre part, l'obtention du dianion $\overset{\ominus}{CH_2}$- CO - $CO_2^{\ominus}$ doit être difficile en raison de l'accumulation de charges négatives.

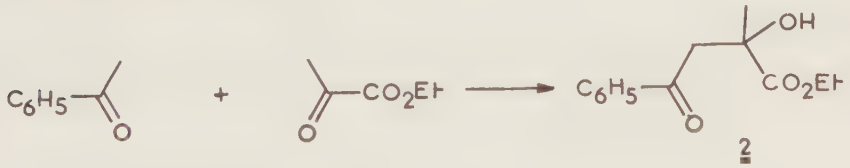
Le spectre de RMN de l'acide benzoyllactique I présente un singulet (3 H de CH_3) à I,53 ppm, un quartet (2 H de CH_2) centré à 3,5 ppm (les 2 H sont différents en raison de la proximité du carbone asymétrique) et un singulet dû à l'OH alcoolique à 5,4 ppm. Tous ces faits confirment la structure initialement proposée pour I.

2) CONDENSATIONS THERMIQUES

A- En milieu neutre

En nous inspirant des travaux de ROSENMUND, GLET et POHL (IO) relatifs à la condensation de la cyclohexanone avec l'acide ou l'ester pyruvique, en l'absence d'agent catalyseur extérieur, ainsi que des travaux d'ARBUZOV et coll. (II) relatifs à la condensation entre les esters glyoxyliques et des cétones diverses, nous avons condensé thermiquement l'acétophénone et le pyruvate d'éthyle.

Après 32 heures de reflux (~I65°), on isole par distillation du mélange réactionnel l'ester cétolique correspondant avec un rendement de 35 %.



La structure de 2 est confirmée par l'analyse de son spectre IR qui présente des bandes typiques à 3 550 cm^{-I} pour la fonction alcoolique, à I 730 cm^{-I} et I 680 cm^{-I} pour les fonctions carbonyle d'ester et carbonyle de cétone aromatique. Le spectre de RMN est en accord avec la structure proposée. Une preuve indirecte de la structu-

re est apportée ultérieurement par le fait qu'il donne les mêmes dérivés cycliques avec l'hydrazine que l'acide I.

B- En milieu acide

Le chauffage de l'acide pyruvique et de l'acétophénone ne conduit pas à l'acide alcool attendu I mais à son produit de déshydratation 3, avec un très faible rendement (3 %) (3 a été comparé avec un échantillon authentique obtenu par déshydratation de I). Il se forme d'autre part, toujours avec un faible rendement (2%) un produit incolore F cap. = 154° pour lequel nous proposons la structure α-méthylénique 4 (tableau I).

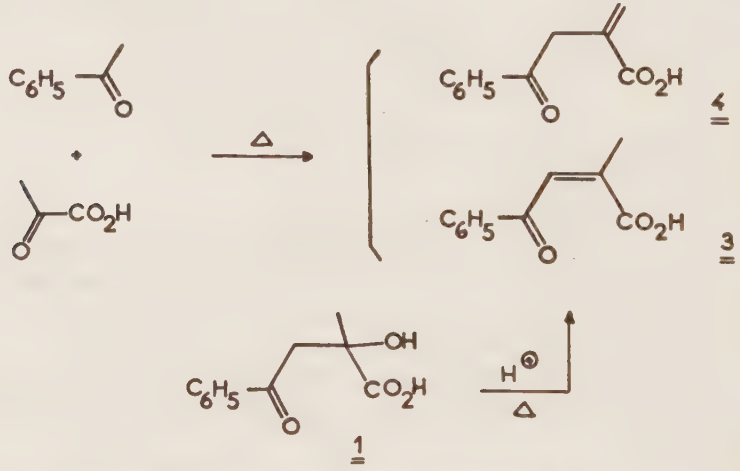


Tableau I : Acides α-éthyléniques correspondant à I

La structure de l'acide 4 est confirmée par l'analyse centésimale et par les déterminations de poids moléculaires (193 par dosage en retour, 195 par ébullioscopie). Le spectre IR possède des bandes à I 675 cm^{-I} avec un épaulement à I 690 cm^{-I} et à 1625 cm^{-I}, attribuables respectivement au carbonyle de l'acide, au carbonyle de la cétone aromatique et à la double liaison C = C. Le spectre de RMN présente un singulet d'intensité 2 à 4,12 ppm ($-CH_2-$) et 2 pics d'intensité I à 5,82 et 6,34 ppm en accord avec des protons méthyléniques.

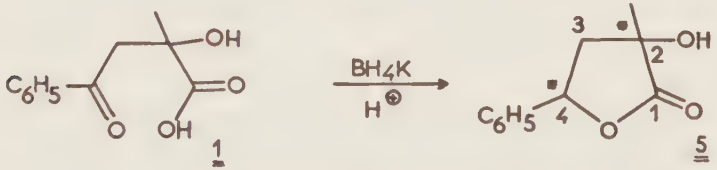
L'acide α-méthylène β-benzoylpropionique 4 a été préparé par LUTZ et coll. (12) par réaction de Friedel et Crafts

entre le benzène et l'anhydride itaconique. La structure du produit F = 155° a été établie en fonction des propriétés chimiques et de son spectre UV. D'autres auteurs (13, 14, 15) ont également préparé cet acide par la même méthode, mais lui avaient assigné la structure isomère d'acide α-méthyl β-benzoylacrylique 3.

II - ETUDE DES SYSTEMES LACTONIQUES DERIVANT DE L'ACIDE α-METHYL β-BENZOYLLACTIQUE I

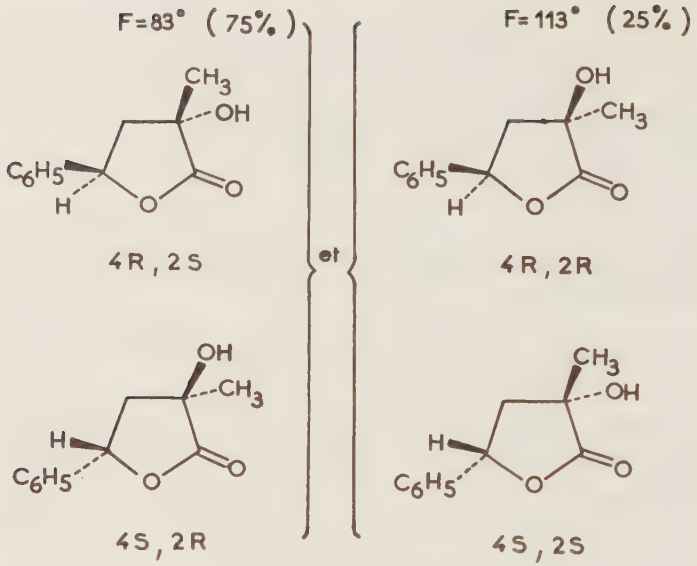
1) REDUCTION AU BH_4K DE L'ACIDE-CETOL I EN HYDROXYLACTONE 5

La réduction de I en milieu aqueux conduit après acidification, à la lactone attendue 5 (2, 3), avec un rendement d'au moins 90%. La structure de l'hydroxybutanolide a été vérifiée par l'emploi des spectres IR, UV et de RMN. En IR on note une bande à 3 220 cm^{-1} due à l'hydroxyle lié et une bande de C = O γ-lactonique à 1 770 cm^{-1}, toutes deux en accord avec la structure proposée.



1 5

Les carbones asymétriques C_2 et C_4 de la lactone 5 laissent prévoir l'existence de quatre lactones isomères. Cette hypothèse est confirmée par un spectre de RMN du mélange brut, dans lequel les signaux sont dédoublés. La configuration autour des carbones 2 et 4 pouvant être R ou S, l'un des diastéréoisomères est constitué par les deux énantiomères 4 R, 2 S et 4 S, 2 R et l'autre diastéréoisomère par les deux énantiomères 4 R, 2 R et 4 S, 2 S.



La séparation des deux diastéréoisomères a été effectuée sur une plaque préparative. Au diastéréoisomère, F = 83°, correspond la structure 4 R, 2 S et 4 S, 2 R où les groupements phényle et méthyle sont en cis par rapport au plan du cycle butanolide ; en effet le méthyle blindé par le phényle apparaît à champ magnétique élevé soit à I,52 ppm et l'hydroxyle à champ faible soit à 3,5 ppm. A l'autre diastéréoisomère, F = II3°, correspond la structure 4 R, 2 R et 4 S, 2 S, puisque le méthyle en trans par rapport au phényle résonne à champ magnétique faible, c'est-à-dire à I,62 ppm et l'hydroxyle à champ magnétique élevé c'est-à-dire 3 ppm. Nous avons constaté au cours de différentes séparations que la proportion des isomères était constante ; l'hydroxybutanolide F = 83° constitue 75% du mélange et l'hydroxybutanolide F = II3° , 25%.

2) ACTION DES REACTIFS DESHYDRATANTS SUR I

L'acide α-alcool I a pu être déshydraté par chauffage à I00° pendant 2 heures avec un mélange d'acide acétique et d'acide chlorhydrique, pour conduire avec des rendements de 40% à l'acide méthyl-2 céto-4 phényl-4 butène-2 oïque 3. Dans cet acide les groupements benzoyle et carboxyle sont en position trans par rapport à la double liaison éthylénique comme le montrent l'étude spectrale et les

propriétés chimiques.

Le spectre IR de $\underline{3}$ présente en effet, outre les bandes à I 665 cm^{-I} et I 690 cm^{-I}, une bande à 973 cm^{-I} typique de la vibration d'élongation du CH_3-C dans le groupement $CH_3 > C = C <$ trans H (I6).

Le spectre du RMN possède une courbe d'intégration en accord avec la formule proposée et un doublet centré à 2,2 ppm (J = 2 Hz) résultant du couplage vinylique de CH_3 avec H.

D'autre part les points de fusion (F = I02-I03°, F inst. = I09°) ainsi que les valeurs du coefficient d'extinction moléculaire ε mesurées dans l'éthanol (λ max. = 252 nm, log. ε = 4,24) sont voisins de ceux indiqués par LUTZ, BAILEY et coll. (I2) (F = I09 -II0° λ max. = 258 nm, log. ε = 4,I3). D'après ces auteurs, l'acide cis aurait les constantes suivantes : λ max. = 267 nm et log. ε = 3,30.

La formation prépondérante d'acide trans peut s'expliquer en admettant que la catalyse acide déplace un équilibre, acide cis $\leftrightharpoons$ acide trans, vers l'isomère le plus stable, c'est-à-dire l'isomère trans, et que celui-ci s'accumule au sein du mélange réactionnel.

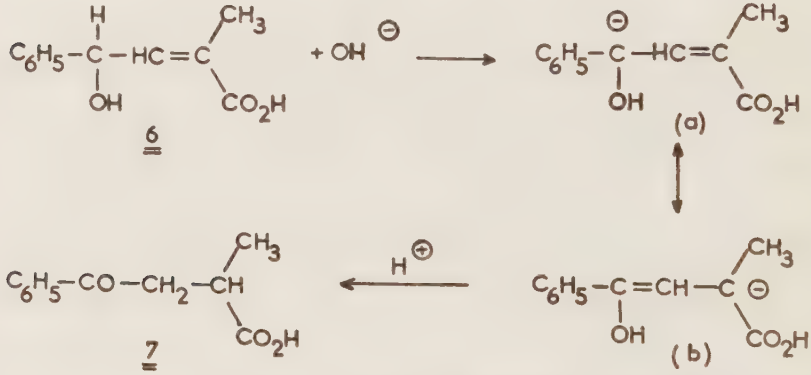
3) REDUCTION DE $\underline{3}$ AU MOYEN DE BH_4K

L'acide $\underline{3}$ a pu être réduit quantitativement par le BH_4K en milieu aqueux neutre en acide γ-alcool correspondant $\underline{6}$. Le fait que nous n'ayons observé aucune lactonisation entre le groupement alcoolique et le groupement carboxylique confirme la disposition en trans par rapport à la double liaison éthylénique, des groupements benzoyles et carboxyliques dans l'acide $\underline{3}$ de départ.

La structure de l'acide-alcool $\underline{6}$ est confirmée par la présence dans le spectre IR de bandes, à 3 300 cm^{-I}, due au groupement OH alcoolique, à I 675 cm^{-I}, due au carbonyle acide et à I 635 cm^{-I}, due à la double liaison C = C. Notons également la rupture de conjugaison observée à l'UV (λ max. = 258 nm, log. ε = 4,I3 pour $\underline{3}$ devenant λ max. = 208 nm, log. ε = 4,I8 pour $\underline{6}$). L'acide-alcool $\underline{6}$ possède dans son spectre de RMN (DMSO-d6) un doublet de méthyle sur double liaison à I,9 ppm (J = I,4 Hz), un doublet correspondant à un H à 5,5 ppm et un massif dû à l'H vinylique à 6,8 ppm.

4) TRANSPOSITION EN MILIEU ALCALIN DE 6

L'acide-alcool 6 a pu être, conformément à nos prévisions, transformé par chauffage prolongé en milieu aqueux alcalin en acide α-méthyl β-benzoyl propionique 7. L'arrachement du proton allylique, rendu encore plus acide par la présence du groupement C_6H_5- en α, donne naissance à un anion allylique mésomère oscillant entre les deux structures limites (a) et (b). La protonation de l'espèce (b) conduit à la forme énolique de l'acide 7.



6 7

L'acide 7 trouvé a été comparé avec celui obtenu par réaction de Friedel et Crafts entre le benzène et l'anhydride méthylsuccinique (I7, I8, I9). Il lui est en tous points comparable.

Cette transposition, qui part d'un acide γ-cétonique α, β-éthylénique pour aboutir à un acide γ-cétonique saturé, constitue le pendant en série γ-cétonique de la transposition décrite par RAMBAUD et DONDON (20), puis par CORDIER (2I) en série α-cétonique. Elle est aussi à rapprocher des migrations de doubles liaisons décrites par ELDERFIELD et coll. (22) et par COCKER et HORNSBY (23) ainsi que du réarrangement prototropique observé par NINEHAM et RAPHAEL (24) en série acétylénique. Le tableau II résume les résultats obtenus :

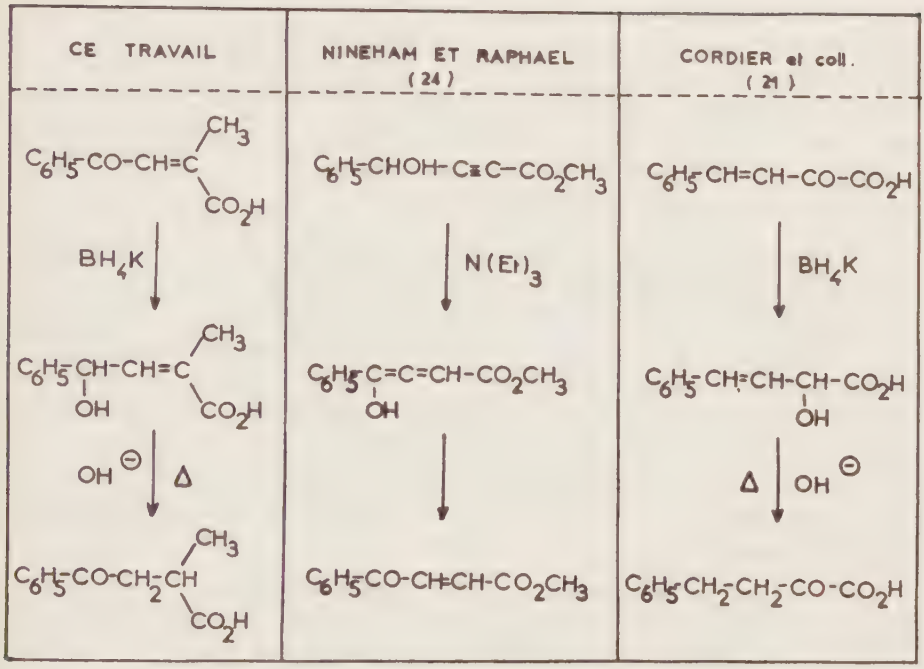


TABLEAU II : Transpositions prototropiques

Les réactions précédentes : déshydratation - réduction - transposition, représentent une synthèse possible de l'acide 7 à partir de I. Nous allons maintenant envisager une autre corrélation entre l'acide hydroxylé I et son homologue non hydroxylé 7.

5) CORRELATIONS ENTRE I ET 7 AU MOYEN DES DIVERS SYSTEMES LACTONIQUES

Notre but est de relier l'acide 7 à l'acide I au moyen d'un intermédiaire commun, l'α,β-buténolide 10.

Action de Ac_2O sur 4 - Obtention de 10.

- Dans des conditions assez douces (bain-marie à 60°) l'anhydride acétique fournit avec 7 l'anhydride 8 comme le montre le spectre IR, par ses bandes caractéristiques de la fonction anhydride à I 820 et I 745 cm^{-I} et de la fonction carbonyle aromatique à I 690 cm^{-I}.

- Traité par de l'anhydride acétique au bain-marie bouillant l'acide 7 conduit à la lactone β, γ-éthylénique 9 avec des rendements bruts de l'ordre de 70%. Après trois recristallisations dans l'oxyde d'isopropyle le point de fusion de 9 est constant et est en accord avec celui donné dans la littérature (25). Le produit se révèle chromatographiquement pur, ses spectres IR et de RMN sont en accord avec la formule proposée (Tableau III).

- Traité non plus au bain-marie bouillant, mais à reflux dans l'anhydride acétique pendant 2 heures (t° ∼ I40° C) l'acide 7 conduit à un résidu huileux constitué essentiellement par de la lactone α, β-éthylénique IO. La présence d'un épaulement vers I 800 cm^{-I} dans le spectre IR permet de penser que le produit contaminant est l'isomère de position β-γ 9. L'accord entre la masse déterminée acidimétriquement, I76 au lieu de I74, entre la réfraction moléculaire trouvée (48,90) et la réfraction moléculaire calculée (48,66), ne peut en effet s'expliquer qu'en admettant une isomérie de position pour le produit contaminant.

D'autre part, le traitement de IO par de la soude, puis par de l'acide chlorhydrique conduit à l'acide 7, identifié avec un échantillon authentique, avec un rendement de 96%.

- Il nous a paru intéressant d'isomériser la β, γ-lactone 9 en α, β-lactone IO, puis de relier cette dernière à l'acide I. L'action de la triéthylamine à reflux dans l'heptane conduit d'une part, avec un faible rendement à un produit (X) insoluble dans l'alcool (F : 227° après recristallisation) sur lequel nous renviendrons plus loin, et à une masse semi-cristalline formée principalement par l'isomère α-β IO identifié à un échantillon authentique obtenu à partir de I par les transformations suivantes :

La réduction de I conduit presque quantitativement, comme nous l'avons vu, à l'hydroxybutanolide 5. Aussi avons-nous été tenté de déshydrater ce dernier en vue d'obtenir IO. Malheureusement les essais de déshydratation se sont soldés par des échecs. Les conditions habituelles laissent le produit de départ inchangé. Cette difficulté de déshydratation des α-hydroxyesters avait déjà été signalée par WERMUTH (8) et elle peut être due et expliquée par la présence du groupement carbonyle en α de l'OH.

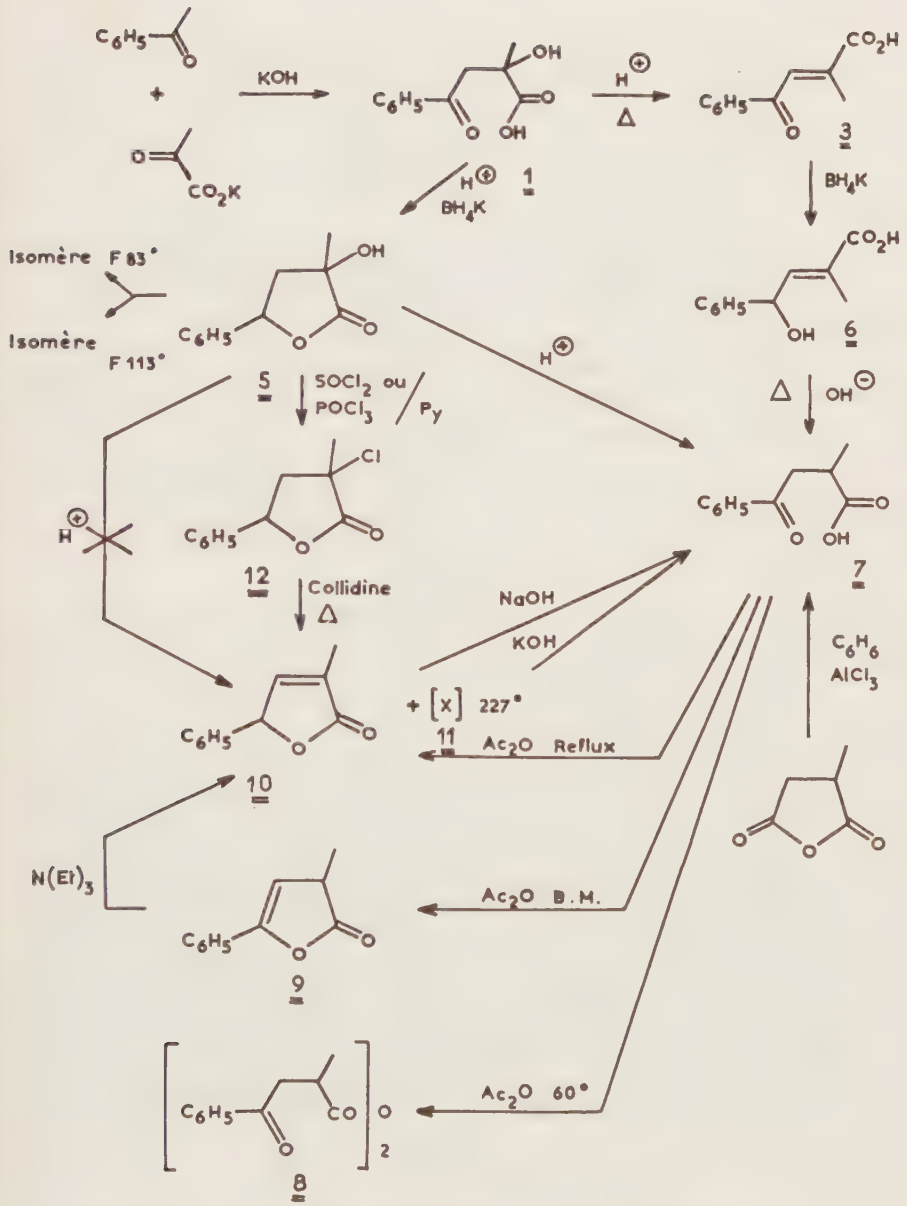
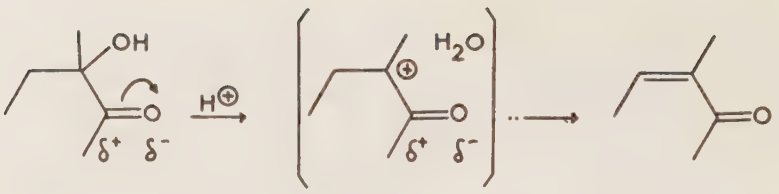


Tableau III : Corrélations entre les lactones dérivées de 1 et de 7



En effet l'état de transition dans lequel un carbocation tertiaire voisine avec un Cα électropositif n'est pas favorable.

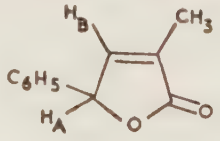
Un traitement très drastique n'a pas non plus abouti au buténolide II souhaité, mais à l'acide 7, la déshydratation devant dans ce cas être accompagnée d'une transposition.

Nous avons alors envisagé le remplacement de cet hydroxyle tertiaire par un halogène, à savoir le chlore, espérant faciliter la création de la double liaison.

Action de $SOCl_2$ ou $POCl_3$ dans la pyridine sur 5, puis de la collidine - Obtention de II

L'action de $SOCl_2$ dans la pyridine, ou de $POCl_3$ dans ce même solvant, conduit sans difficulté au dérivé chloré I2 purifié par distillation. Ce dernier traité par de la collidine à reflux mène au buténolide II également purifié par distillation. Un échantillon analytique a été obtenu par une chromatographie sur plaque préparative.

Les bandes du carbonyle à I 755 cm^{-I} et de la double liaison C = C à I 660 cm^{-I} dans le spectre IR ainsi que la valeur de log. ε = 4,22 dans l'UV confirment la structure proposée, ceci malgré la valeur relativement basse de λmax. = 205 nm. Les signaux obtenus en spectrométrie de RMN (triplet pour CH_3 et quintuplet pour chaque H) peuvent s'interpréter avec des couplages JH_A, Me $\sim JH_B$, Me $\sim JH_A$, $H_B \sim$ I,9 Hz. Les déplacements chimiques I,9 ppm pour CH_3, 5,85 ppm pour H_A et 7,I5 ppm pour H_B sont en accord avec les valeurs attendues (comparables avec celles de 6).

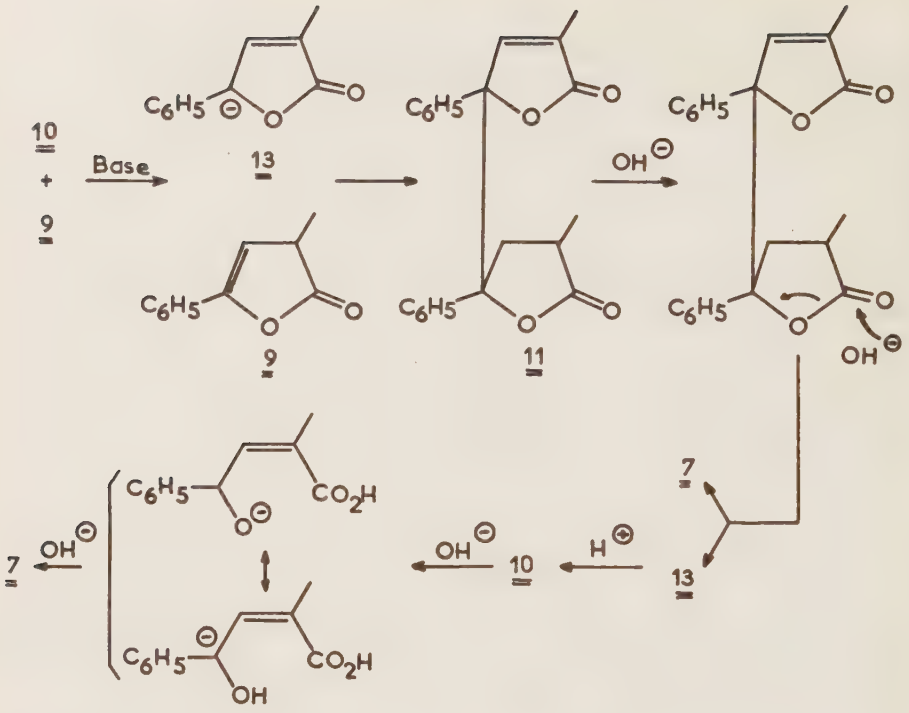


Traité par un mélange en quantités égales d'acide acétique et d'anhydride acétique, en présence de traces d'acide sulfurique, l'acide 7 conduirait d'après RAMIREZ et RUBIN (25) au méthyl-2 phényl-4 butène-2 olide I0 F cap. = 227°. D'après nos expériences, il semble que ce produit soit en réalité le "dimère" du véritable buténolide comme le montrent sa masse moléculaire déterminée par ébullioscopie, et le spectre de RMN qui exclut formellement la structure I0 pour ce composé. Ce produit se révèle d'ailleurs en tous points identique au produit secondaire (X) que nous avons rencontré dans l'isomérisation du β, γ -buténolide en α, β-buténolide, ainsi que dans la déhydrochloruration de I2 par de la collidine. Nous avons également obtenu (X) en purifiant l'isomère α-β I0 sur une colonne d'alumine. Autrement dit, le composé (X) prend naissance chaque fois que le phénylbuténolide α-β I0 est mis en contact avec une base : collidine, triéthylamine ou alumine.

3) Structure de (X)

Parmi les différentes structures imaginables pour le dimère (X) la plus vraisemblable en fonction des résultats spectrographiques et en particulier des exigences de la RMN serait la structure II. Elle est en effet la seule qui rende compte :

- d'une bande entre I 750 - I 760 cm^{-I} et I 660 cm^{-I} dans l'IR,
- d'une masse moléculaire d'environ 360 (ébullioscopie),
- d'une conjugaison dans l'UV (λ max. = 208 nm, log. ε = 4,04),
- de la présence dans le spectre de RMN d'un méthyle sur double liaison et d'un méthyle en voisinage avec un H en α et un CH_2 en β,
- d'une saponification aboutissant à l'acide α-méthyl β-benzoylpropionique 7 et qui pourrait s'expliquer par une attaque de l'anion $OH^{\ominus}$ au niveau du carbonyle de la lactone saturée, aboutissant à l'ouverture de cette dernière et à la libération du carbanion I3 et de l'acide 7. Le carbanion I3 après protonation subirait également l'ouverture du cycle lactonique pour former un acide α, β-éthylénique γ-alcool transposable par prototropie en acide 7.



La formation du composé (X) = II par catalyse basique pourrait s'expliquer en admettant comme première étape le carbanion I3 stabilisé par résonance, puis l'addition nucléophile de ce dernier sur le β,γ-buténolide 9.

CHAPITRE II

UTILISATION DE L'ACIDE α-METHYL β-BENZOYLLACTIQUE I POUR LA SYNTHESE DE PYRIDAZONES-3

I - NOMENCLATURE DES PYRIDAZONES-3

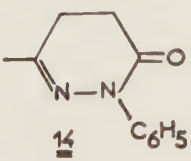
La nomenclature des pyridazones dérive dans tous les cas de la forme lactame (a).

(a) (b)

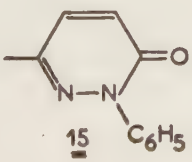
Le nom habituellement utilisé est celui de pyridazone-3 ou plus exactement d'après les Chemical Abstracts, pyridazone-3 (2 H). En conformité avec la nomenclature de Liège, on emploie aussi la dénomination céto (ou oxo)-3 dihydro-2,3 pyridazine. La position de la fonction cétonique est indiquée par les chiffres 3 ou 6, selon le sens de rotation choisi. Dans ce qui suit nous adopterons le chiffre le plus bas, 3. Pour désigner les dérivés dihydrogénés en position 4-5 des pyridazones-3 la nomenclature officielle correspondante propose soit céto (ou oxo) -3 tétrahydro-2,3,4,5 pyridazine (Liège) soit dihydro-4,5 pyridazone-3 (2 H) (Chemical Abstracts). En nomenclature usuelle ces dérivés dihydro sont souvent appelés pyridazinones-3.

II - RAPPEL DES METHODES DE PREPARATION DES PYRIDAZONES-3

La découverte des premiers représentants de la série remonte aux années I886 et I889 lorsque FISCHER (26) synthétisa le composé I4 et ACH (27) le composé I5.

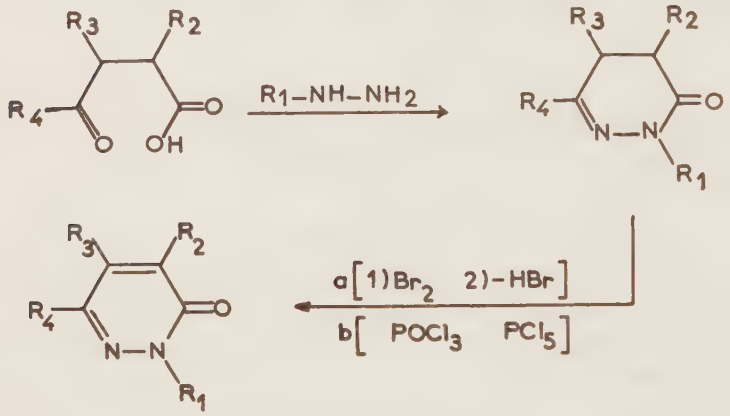


I4

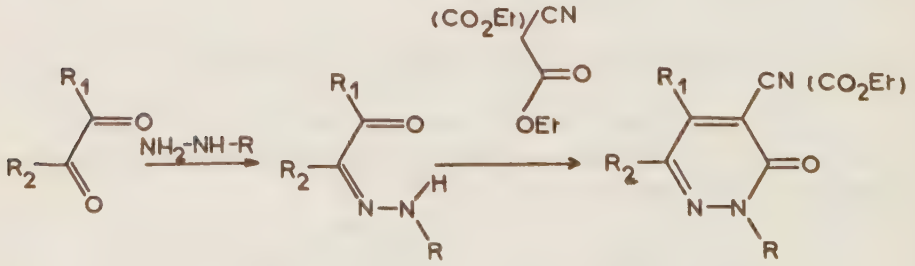


I5

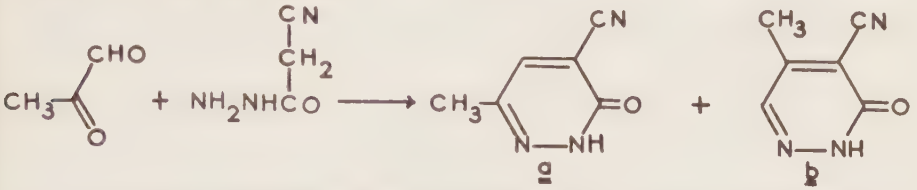
La méthode la plus connue et la plus ancienne pour préparer des pyridazones-3 consiste à cycliser l'hydrazine avec un acide δ-cétonique en une pyridazinone-3. La double liaison est créée dans un deuxième temps, soit par action du Br_2 suivie d'une élimination d'HBr, soit par le mélange $POCl_3$-PCl_5. Dans les deux cas il faut manipuler des réactifs corrosifs. Selon les observations de JUCKER et SUESS (28)ainsi que de GUTMANN et ISLER (29) les rendements de cette transformation sont compris entre 60 et 80% pour les pyridazones trisubstituées, mais tombent à I0 - I5 % pour les pyridazones tétrasubstituées.



Une méthode élégante due à SCHMIDT et DRUEY (30) consiste à faire réagir l'hydrazine (ou une hydrazine substituée) avec un dérivé dicarbonylé, puis à condenser la monohydrazone ainsi obtenue avec un ester à groupement méthylénique actif (malonate, cyanacétate).

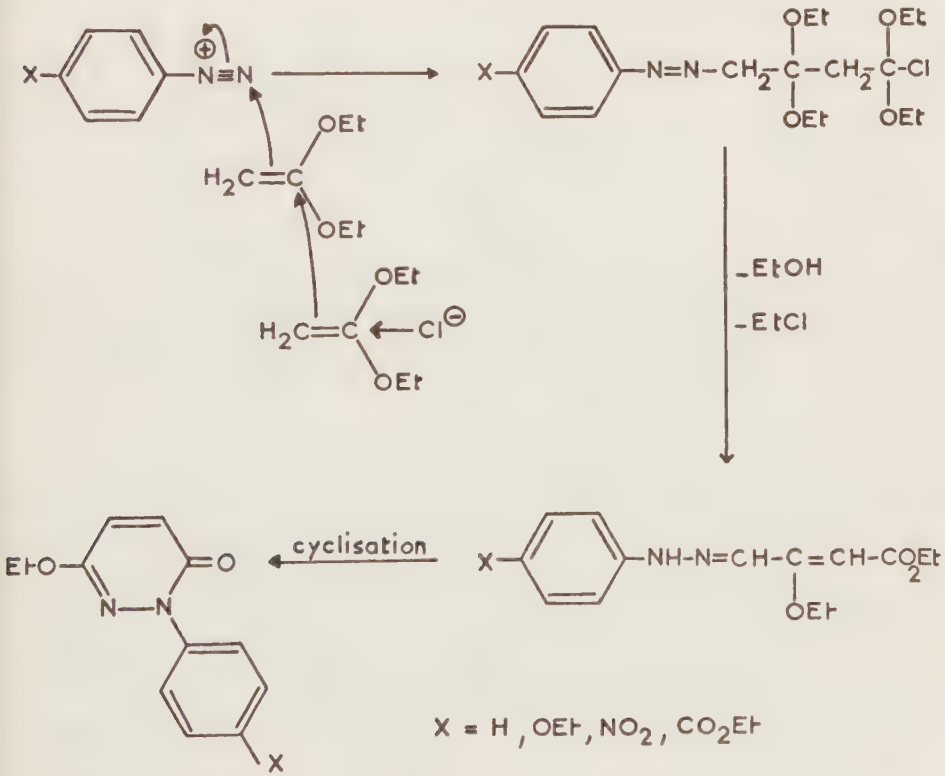


Cependant, lorsque le dérivé α-dicarboxylé est asymétrique, on obtient un mélange de 2 isomères. C'est ainsi qu'en condensant le méthylglyoxal avec le cyanacétylhydrazide on obtient les dérivés méthyl-6 a et méthyl-5 b dans un rapport de 2 : I (3I)

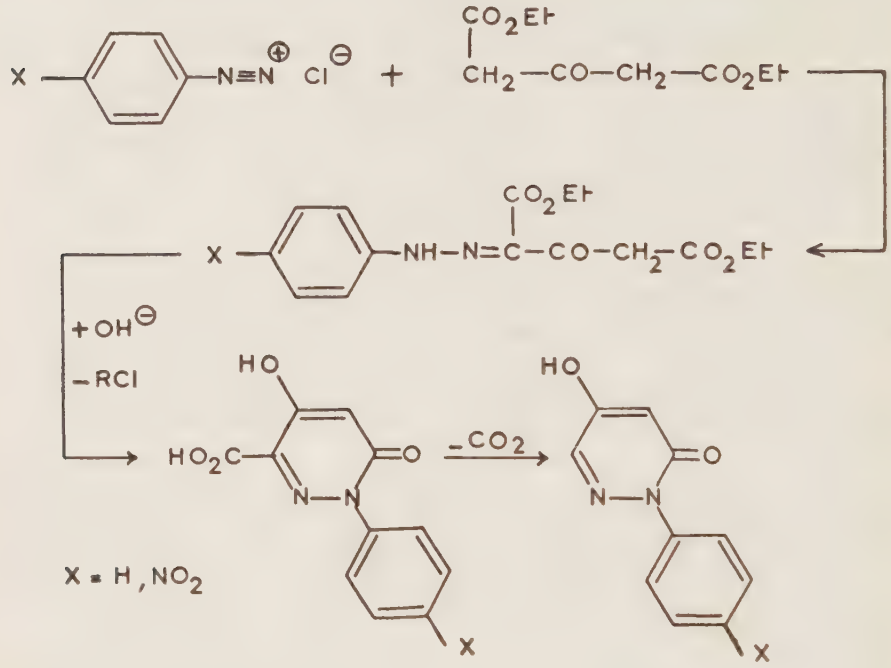


A côté des deux méthodes assez générales que nous venons de décrire il faut mentionner encore quelques synthèses plus particulières de pyridazones-3 faisant appel à des sels de diazonium.

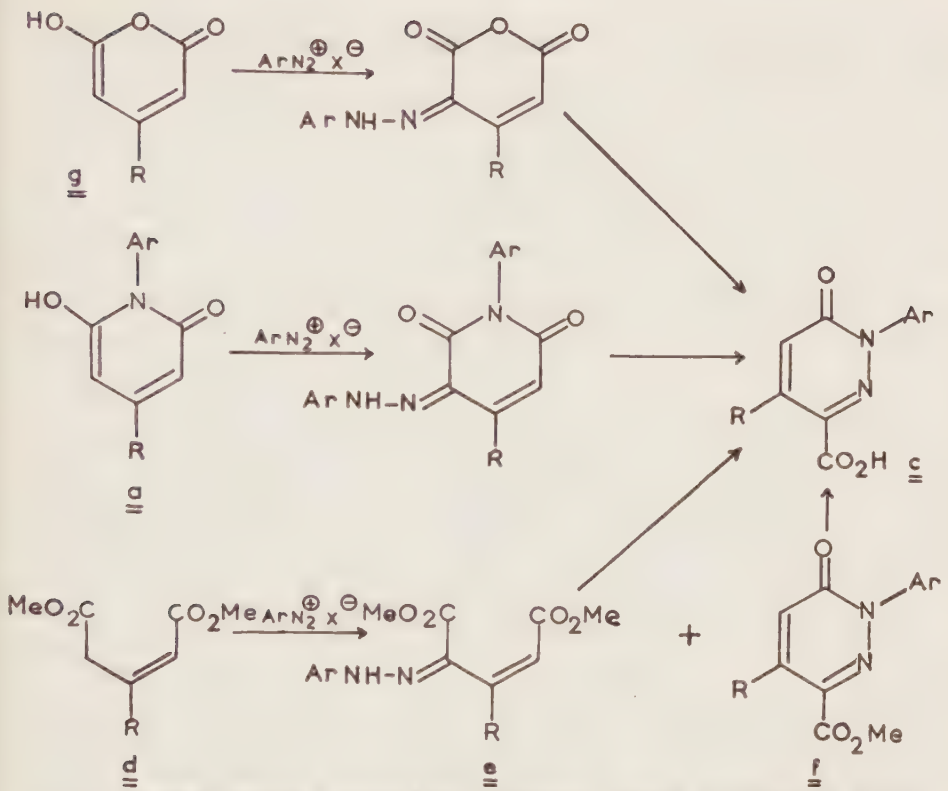
Ainsi Mc ELVAIN et ses coll. (32) font réagir un sel de diazonium sur 2 molécules d'éthylène-cétal suivant la réaction ci-dessous.



SONN (33) couple un sel de diazonium avec le céto-3 glutarate d'éthyle.



D'une façon similaire WILEY et JARBOE (34 - 35) couplent l'hydroxy-6 pyridone-2 a avec un sel de diazonium. L'hydrazone b ainsi formée traitée par de la soude aqueuse se transpose en pyridazone-3 c.



Ce même dérivé c a pu être obtenu au départ du méthyl-3 glutaconate de méthyle d (R = CH_3) par WILEY et DE SILVA (36) et par WILEY et ELLERT (37) au départ de la méthyl-4 hydroxy-6 pyrone-2 g (anhydride méthylglutaconique) et d'un sel de diazonium.

Une variante de la méthode aux acides γ-cétoniques a été récemment proposée par WERMUTH (38). Cette variante consiste à employer comme matière première, non pas un acide γ-carbonylé simple, mais un acide γ-carbonylé α-alcool, c'est-à-dire un acide β-acyllactique, du type précisément de l'acide α-méthyl β-benzoyllactique I décrit dans le premier chapitre. Dans ce cas la condensation avec l'hydrazine fournit une pyridazinone-3 hydroxylée en 4 particulièrement facile à déshydrater en pyridazone-3 correspondante.

Trois variantes expérimentales de cette synthèse sont possibles On peut en effet condenser les acides acyllactiques avec l'hydrazine

simple et introduire ensuite le substituant R_I par alcoylation de la pyridazone-3 obtenue (voie A), mais on peut également utiliser dès le départ une alcoylhydrazine (voie B).

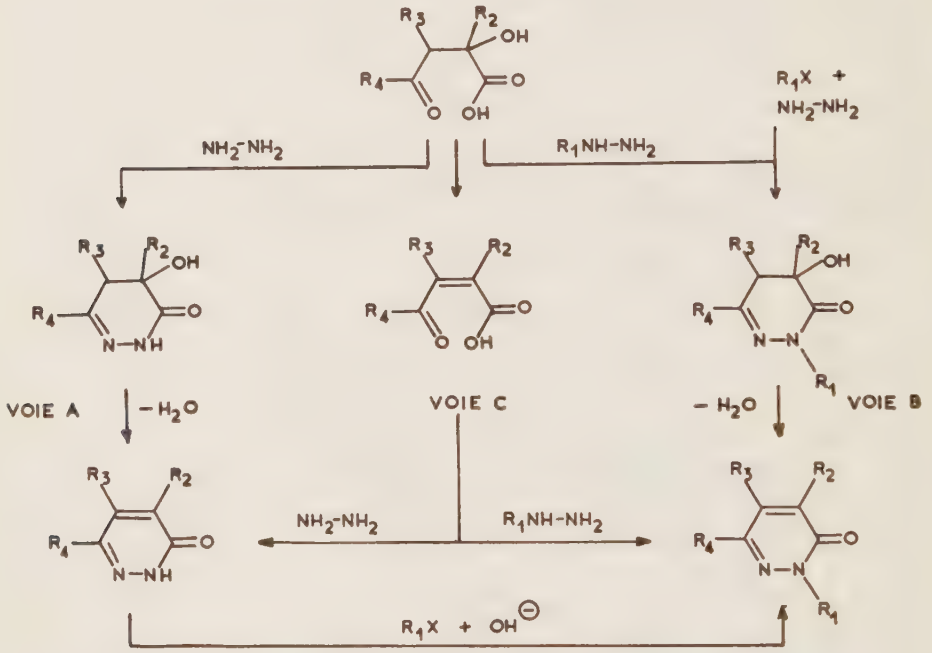


Tableau IV : Préparation des pyridazones-3 à partir d'acides β-acyllactiques

III - DERIVES PYRIDAZINIQUES OBTENUS AU DEPART D'ACIDE α-METHYL β-BENZOYLLACTIQUE I

1) PREPARATION ET STRUCTURE DES DIHYDRO-4,5 PYRIDAZONES-3

Le premier temps de la synthèse de la méthyl-4 hydroxy-4 phényl-6 dihydro-4,5 pyridazone-3 I6 et de la diméthyl-2,4 hydroxy-4 phényl-6 pyridazone-3 I7 est la cyclisation de l'acide α-méthyl β-benzoyllactique I avec l'hydrazine ou la méthylhydrazine.

L'eau formée est éliminée par distillation azéotropique, soit au moyen du benzène, soit au moyen du n-butanol (4I). Dans notre cas, pour des raisons de solubilité, nous avons préféré le n-butanol. La réaction de cyclisation est quantitative.

L'établissement de la structure des hydroxy-4 pyridazinones I6 et I7 obtenues, repose essentiellement sur leurs propriétés spectrales. C'est ainsi qu'en IR on observe pour I7, vers I 650 cm-I un fort pic dû au groupement amide et un pic d'hydroxyle à 3 470 cm-I. Le spectre UV (λ max = 293 nm, log ε = 4,I0) est en accord avec celui de la phényl-6 pyridazinone-3 donné dans la littérature (voir tableau V en fin de chapitre).

Le spectre de RMN confirme pleinement ces conclusions puisqu'on y trouve un quartet centré à 3,I ppm, dû au groupement méthylénique et un singulet C-CH_3 à I,35 ppm qui exclut toute double liaison au niveau des carbones 4 et 5. L'hydroxyle tertiaire donne un pic centré à 3,6 ppm disparaissant après un échange isotopique à D_2O. Le spectre UV du dérivé non méthylé I6 est comparable à celui du dérivé N-méthylé I7 : il faut donc admettre que, les pyridazinones existent surtout sous forme lactame.

Récemment TISLER (42) dans une monographie a mis en doute la structure des hydroxy-4 pyridazinones-3. Les données spectrales publiées par PRASAD (40) et développées dans ce travail confirment indiscutablement la structure de ces dérivés.

2) PREPARATION ET STRUCTURE DES PYRIDAZONES -3

A- Par déshydratation des hydroxy-4 dihydro-4,5 pyridazones-3 correspondantes (voies A et B)

La méthyl-4 phényl-6 pyridazone-3 I8 et la diméthyl-2,4 phényl-6 pyridazone-3 I9 sont obtenues par déshydratation en milieu acide des hydroxypyridazinones I6 et I7. Nous avons choisi comme agent acide un mélange d'acide acétique et d'acide chlorhydrique en raison de sa volatilité totale et de son maniement moins dangereux que celui du mélange acéto-perchlorique.

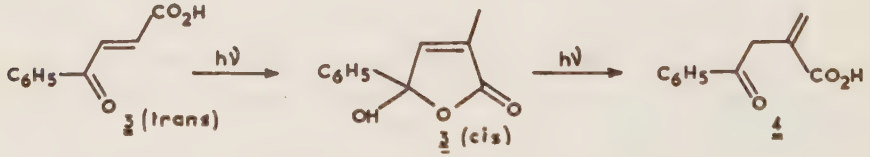
La substitution de l'azote en 2 peut être faite aisément sur I8 au moyen d'un halogénure d'alcoyle (voir préparation de

I9) ou d'un sulfate d'alcoyle (43). Nous avons également préparé I9 par cyclisation de I avec la méthylhydrazine et déshydratation.

La pyridazone I8 avait déjà été obtenue au départ de la pyridazinone correspondante par action du Br_2 dans l'acide acétique, suivi d'un traitement à l'acétate de sodium anhydre par OPPENHEIM (44), ou encore par action du sulfate d'hydrazine sur l'acide α-méthylène β-benzoylpropionique 4 (I5).

B- Au départ de l'acide α-méthyl β-benzoyl acrylique 3 (voie C)

L'acide α-méthyl β-benzoylacrylique 3 obtenu par déshydratation de l'acide α-méthyl β-benzoyllactique I est de structure trans, et il est nécessaire, si l'on veut obtenir des rendements acceptables en pyridazones-3 de l'isomériser au préalable en acide cis, au moyen de rayons ultra-violets. Cette isomérisation a été réalisée par irradiation ultraviolette (lumière solaire) selon la technique de LUTZ et coll. (I2). Le méthyl-2 phényl-4 hydroxy-4 butène-2 olide 3 cis ainsi obtenu, traité par la méthylhydrazine dans le n-butanol, mène avec de bons rendements à la diméthyl-2,4 phényl-6 pyridazone-3 I9.



L'irradiation prolongée de l'acide éthylénique 3 aboutit à l'acide α-méthylénique 4 (I2). D'après DIXON et ses coll. (I5) celui-ci se cyclise également en pyridazone-3.

Le spectre IR de la méthyl-4 phényl-6 pyridazone I8 présente deux bandes caractéristiques très intenses à I665 cm^{-I} et I6I5 cm^{-I} dues respectivement au carbonyle d'amide et à la double liaison 4-5. On note également un pic fin de NH vers 3380 cm^{-I}. Le spectre UV de la pyridazone I8 est très voisin (λ max = 245 nm $\log \varepsilon$ = 4,I6)de celui de son homologue N- méthylé I9,et en accord avec les valeurs de la littérature (45) (Tableau V). Le spectre RMN de I8 présente un pic $C\text{-}CH_3$ à 2,3 ppm (J = I,3 Hz) compatible avec celui d'un groupement méthyle sur une double liaison. Le groupement NH apparaît sous forme d'un pic large, mais net à I2,7 ppm.

Ces données spectrales qui prouvent clairement la structure des pyridazones obtenues, sont encore appuyées par des preuves chimiques exposées au cours du chapitre III.

Le tableau (V) donne à titre indicatif quelques valeurs d'absorption UV de dihydro-4,5 pyridazones-3 et de pyridazones-3 substituées sur le noyau phényle par un groupement attracteur ou donneur d'électrons.

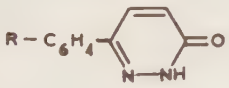
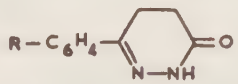
	λ max.	log.ε	LITTERATURE
R = H	253 nm	4,34	(45)
R = NO_2	250 nm	4,37	(45)
R = OCH_3	258 nm	4,45	(46)
			
R = H	285 nm	4,20	(45)
R = NO_2	274 nm	4,27	(45)
R = OCH_3	294 nm	4,29	(47)

Tableau V : Spectres UV de quelques pyridazones-3 et des pyridazinones-3 correspondantes.

CHAPITRE III

PROPRIETES CHIMIQUES DES PYRIDAZONES-3

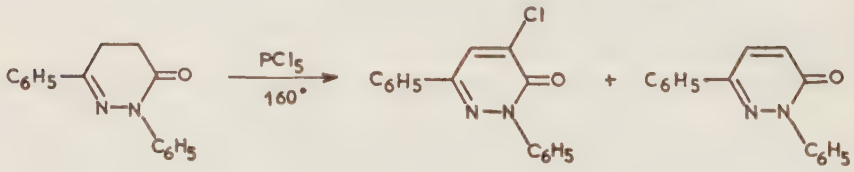
Rappel bibliographique

Avant d'aborder l'étude de la réactivité des pyridazones-3 il nous a paru utile de résumer l'essentiel des travaux déjà consacrés à ce sujet, en les classant par type de réaction.

- Réactions électrophiles

Il est connu que les réactions électrophiles sur les pyridazones-3 sont difficiles. La méthyl-6 pyridazone-3 reste inchangée par action d'un puissant mélange nitrant, mais en milieu acide dilué et à chaud, le groupement méthyle est oxydé en groupement carboxylique (48). La phényl-2 méthyl-6 pyridazone-3 est nitrée sur le noyau phényle et non sur le noyau de la pyridazone (49). On peut sans doute expliquer des difficultés de la réaction par la formation de sels.

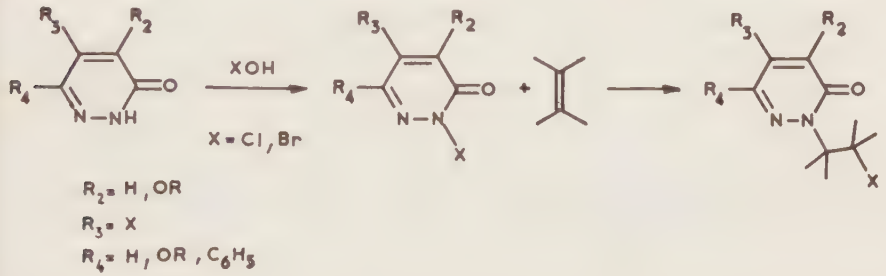
L'action de PCl_5 sur la phényl-2 méthyl-6 dihydro-4,5 pyridazone-3 conduit surtout à la phényl-2 chloro-4 méthyl-6 pyridazone-3, accompagnée de phényl-2 méthyl-6 pyridazone-3.(49).



Les tentatives faites pour chlorer la diméthyl-2,6 pyridazone-3 au moyen de PCl_5 ont été infructueuses(50). L'action du Cl_2 à 100° sur ce même composé permet cependant d'isoler avec un rendement acceptable la diméthyl-2,6 chloro-5 pyridazone-3, souillée par des dérivés dichlorés et monochlorés (50). La méthyl-6 phényl-2 pyrida-

zone-3 est transformée dans des conditions assez douces par le Br_2 en (p-bromophényl-2) méthyl-6 pyridazone-3.

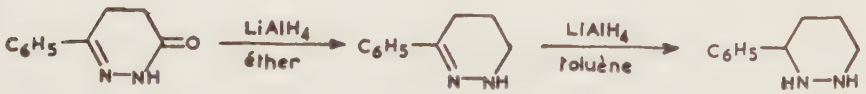
Par action d'acides hypohalogénés sur des pyridazones-3 DURY (5I) a pu préparer récemment des pyridazones N-halogénées qui se sont révélées être assez stables. Ces composés s'additionnent aisément sur les doubles liaisons éthyléniques (52).



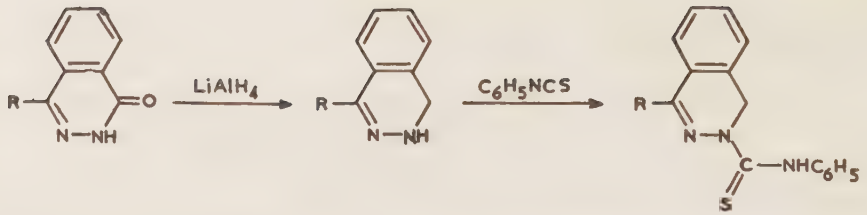
Nous n'avons trouvé aucune indication concernant les autres attaques électrophiles classiques telles que la sulfonation, la réaction de Friedel et Crafts, l'acylation, ou la copulation avec les sels de diazonium.

- Réactions nucléophiles

La littérature chimique ne mentionne pas d'exemples de réactions nucléophiles sur les pyridazones-3 ou les dihydro-4,5 pyridazones-3 avant I963. SHABAROV (53) et ses coll. signalent la réduction par l'hydrure double de lithium et d'aluminium d'une dihydro-4,5 pyridazone-3 en tétrahydropyridazine, puis au moyen de conditions plus drastiques, en héxahydropyridazine.

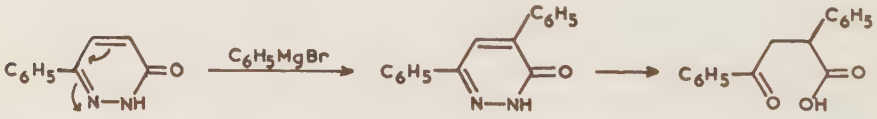


Ces mêmes auteurs réduisent par $LiAlH_4$ des phtalazones (benzopyridazones-3) en dihydrophtalazines.

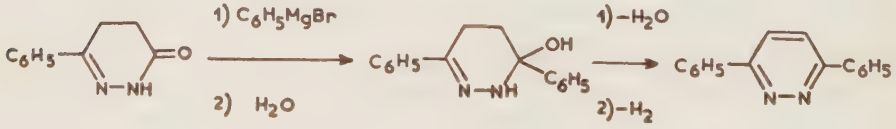


La réduction de pyridazones-3 proprement dite n'est cependant pas signalée.

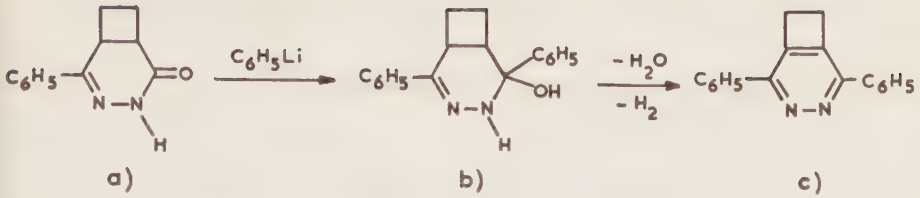
En 1965 BADDAR et ses coll. (46), montrent que l'addition du bromure de phénylmagnésium sur la phényl-6 pyridazone-3 s'effectue en β de la liaison >C = N— et aboutit à la diphényl-4,6 dihydro-4,5 pyridazone-3, dont la structure a été prouvée par dégradation en acide α-phényl β-benzoylpropionique.



Traitée de manière similaire par le bromure de phénylmagnésium la phényl-6 dihydro-4,5 pyridazone-3 conduit par une addition sur le groupement carbonyle, suivi d'une déshydratation et d'une déshydrogénation à la diphényl-3,6 pyridazine (54).



MAIER (55) constate que le phényllithium s'additionne également sur le groupement carbonyle des pyridazinones pour donner des dérivés d'amino-alcool du type (b) qui se stabilisent par perte d'une molécule d'eau, et déshydrogénation, en donnant des pyridazines diphénylées (c).



a) b) c)

Toutefois, lorsque le cycle accolé en position 4-5 est un cyclopropane (56), la création d'une double liaison éthylénique devient impossible et le dérivé diazanorcaradiénique (d) est isolé.

d) e)

Ce dernier chauffé à 100° en milieu acide s'isomérise en méthyl-4 diphényl-3,6 pyridazine (e).

Travaux personnels

Le succès des réactions nucléophiles nous a incité à compléter les travaux de SHABAROV et coll., et à tenter l'action d'autres agents nucléophiles puissants sur les pyridazones-3.

I - REACTIONS D'ADDITIONS SUR LA DOUBLE LIAISON 4-5 DES PYRIDAZONES-3

1) REDUCTION DE DIHYDRO-4,5 PYRIDAZONES-3 ET DE PYRIDAZONES-3 PAR $LiAlH_4$

A- Réduction de la diméthyl-2,4 dihydro 4,5 phényl-6 pyridazone-3 22

Nous avons suivi l'évolution de la réaction de réduction par $LiAlH_4$ de la diméthyl-2,4 phényl-6 pyridazone-3 22 par chromatographie sur plaques. La réduction commence après quelques heures, mais est plus nette au bout de 100 heures, c'est donc ce temps qui a été retenu. Après 100 heures de reflux dans le tétrahydrofuranne, on isole une huile qui se révèle être un mélange complexe. La chromatographie sur colonne de silice et la microdistillation permettent d'isoler le constituant principal (rendement = 24%), à savoir la tétrahydro-2, 3, 4,5 pyridazine 23 dont la structure a été établie par l'analyse de ses spectres. Dans l'IR toute bande de carbonyle a disparu et il n'apparaît pas de bande de NH due à une éventuelle réduction de la liaison C = N, il apparait nettement un doublet à 1 570 - 1590 cm^{-1} que nous attribuons au groupement phényle, ainsi qu'un faible pic vers 1 670 cm^{-1} en accord avec la vibration de la liaison C = N. D'autre part, le spectre UV , λ max. = 294 nm, log. ε = 3,61,est compatible avec une conjugaison de C = N avec C_6H_5- comme on peut la trouver dans le cas de la benzylhydrazone du benzaldéhyde , λ max. = 290 nm, log. ε = 4,2 (58). Le spectre de RMN confirme lui aussi l'absence de NH, et la courbe d'intégration est en accord avec la structure proposée.

B- Réduction de la diméthyl-2,4 phényl-6 pyridazone-3 19

Nous avons effectué la réduction directe de la pyridazone 19 par $LiAlH_4$ suivant la technique précédente. La chromatographie sur colonne de silice permet d'isoler, du mélange réactionnel complexe, le constituant majeur (rendement = 20% après distillation). L'analyse spectrale est en accord avec la structure de tétrahydro-2,3,4,5 pyridazine 23 obtenue ci-dessus. Notons que des essais de réduction de 19 au BH_4Na dans le méthanol ou dans un mélange diglyme-acide acétique (59) n'avaient donné aucun résultat.

Le tableau VI résume le travail effectué.

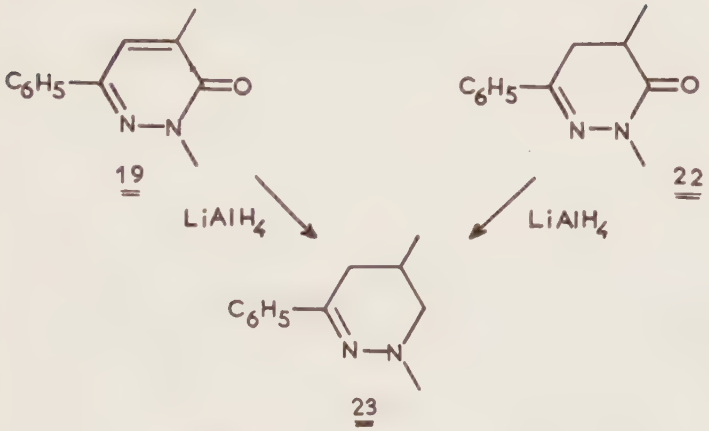
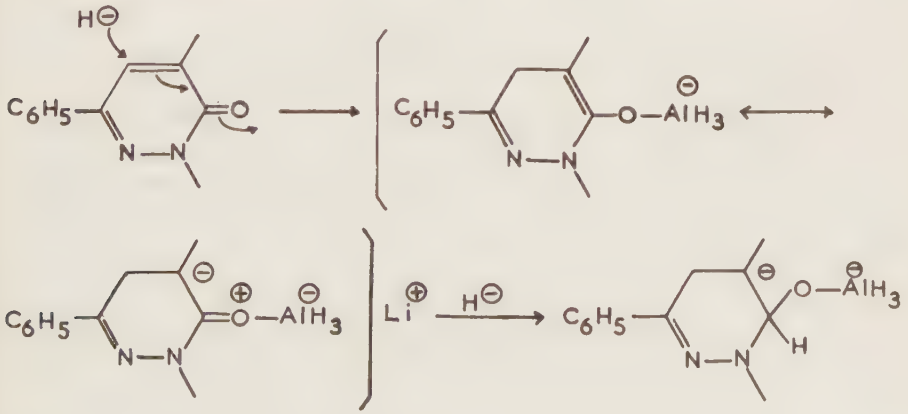


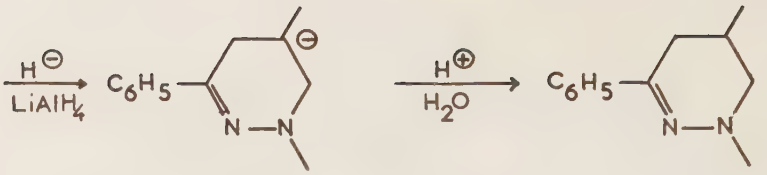
tableau VI : Réduction de 19 et de 22 par $LiAlH_4$

C- Discussion des mécanismes de réduction

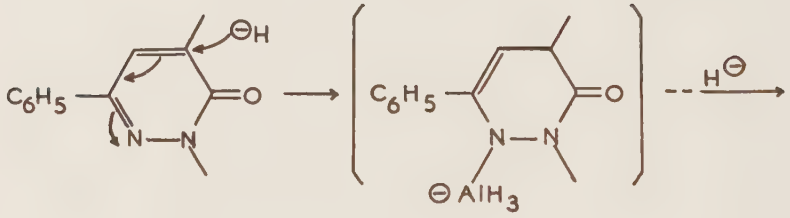
La polarité du noyau permet d'envisager lors de la réduction par $LiAlH_4$ une attaque nucléophile du type I-4, soit en β du groupe imino, soit en β du groupe carbonyle. Par analogie avec les mécanismes de réduction proposés par BOUCHET, ELGUERO et JACQUIER (60) dans le cas voisin des pyrazolones, on peut envisager :

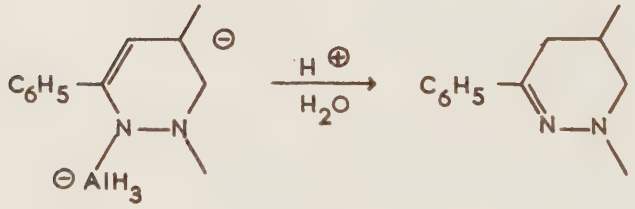
l'attaque en β du C = O :





L'attaque en β du C = N :

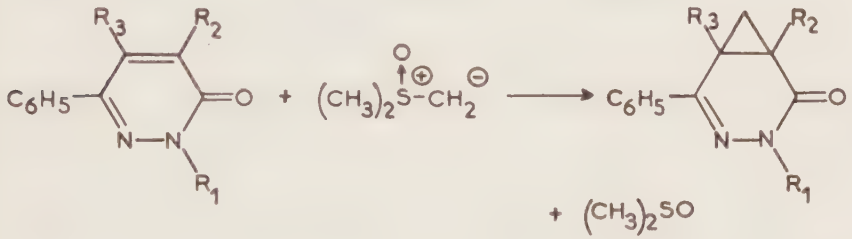




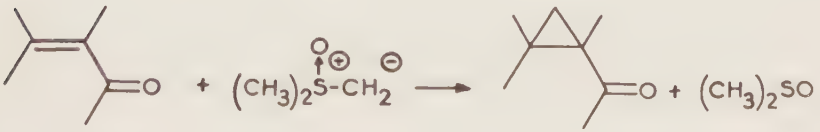
Bien que l'on puisse s'attendre à priori à une attaque de l'ion hydrure en β du C = O, la preuve de l'existence du second mécanisme dans le cas des réactifs de Grignard a été apportée récemment par BADDAR, HABASHI et FATEEN (46). (voir partie bibliographique au début du chapitre III). Il ne nous est évidemment pas possible avec $LiAlH_4$ de faire la distinction entre les deux mécanismes puisque les produits résultants sont identiques.

2) ACTION DU METHYLURE DE DIMETHYLSULFOXONIUM SUR DES PHENYL-6 PYRIDAZONES-3 (6I)

Ce réactif pourrait s'additionner sur la double liaison 4-5 du cycle pyridazonique pour donner naissance à des pyridazinones cyclopropaniques suivant la réaction :

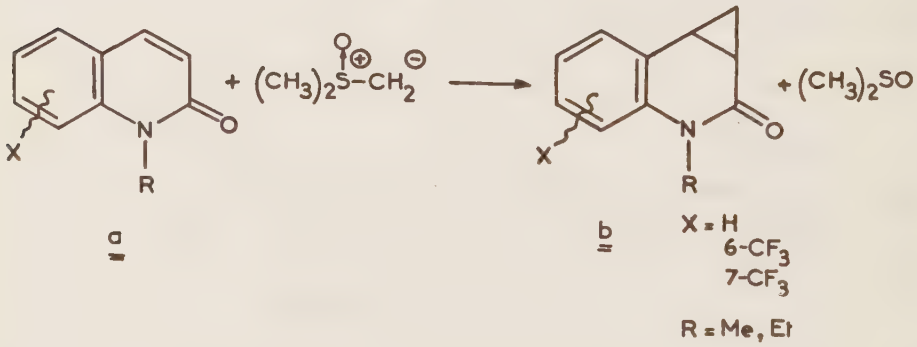


De telles additions sur des fonctions carboxylées α, β -éthyléniques ont été étudiées par COREY et CHAYKOWSKY (62, 63), puis plus récemment par AGAMI (64) qui ont montré la possibilité d'addition d'un groupement méthylénique sur la double liaison avec formation d'une cétone α -cyclopropanique.



Des exemples plus proches du nôtre sont décrits dans les travaux de KAISER et coll. (65) relatifs à l'addition du méthylure de diméthylsulfoxonium sur le diméthylamide de l'acide cinnamique.

conduisant au dérivé trans cyclopropanique correspondant, ainsi que ceux de LOEV (66). Ces derniers auteurs ont utilisé avec succès la réaction ci-dessous pour synthétiser b et quelques-uns de ses analogues.



a

b X = H, 6-CF_3, 7-CF_3 ; R = Me, Et

Nous avons envisagé successivement l'action du méthylure de diméthylsulfoxonium sur des pyridazones-3 substituées à l'azote en 2 (R_I = alcoyle ou aminoalcoyle) ou non substituées (R_I = H).

A- Action du méthylure de diméthylsulfoxonium sur des pyridazones-3 substituées à l'azote

- La méthyl-2 phényl-6 pyridazone-3 25

La méthode décrite par COREY et CHAYKOWSKY (62) mène comme prévu à la pyridazinone α-cyclopropanique 27 (tableau VII), c'est-à-dire à l'oxo-5 phényl-2 méthyl-4 diaza-3,4 bicyclo (4-I-0) heptène-2.

Les protons H_4 et H_5 de la pyridazone-3 de départ sortant à 6,85 et 7,65 ppm (JH_4, $H_5 \sim$ I0 Hz) ont maintenant disparu et le méthyle porté par l'azote en 2 est déplacé de 3,87 ppm à 3,40 ppm. L'intensité relative du pic N-méthylé à 3,87 par rapport à celui sortant à 3,4 ppm mesurée sur le mélange réactionnel brut, permet d'évaluer à 80% le rendement de la réaction. La pyridazinone cyclopropanique pure a été isolée par chromatographie sur colonne d'alumine. Le spectre IR confirme la structure obtenue, par la disparition totale de la double liaison C = C à I 580 cm^{-I}, celle-ci est en effet très marquée dans la pyridazone-3 de départ, et encore visible sur le

brut réactionnel.

Une preuve supplémentaire de la structure de 27 a été apportée par la comparaison (F, F mixte, IR et RMN) avec un échantillon authentique obtenu par action de la méthylhydrazine dans le n-butanol sur l'acide cis-benzoylcyclopropane carboxylique 28 (la synthèse de 28 figure au chapitre IV).

- La morpholinoéthyl-2 phényl-6 pyridazone-3 26

Cette pyridazone préparée initialement par LESPAGNOL et DEPREY (67) conduit, d'une manière analogue et avec les mêmes rendements que précédemment, à la pyridazinone cyclopropanique correspondante 29. Le spectre UV du composé 29 pris dans l'éthanol, (λ max. = 287 nm log. ε = 4,21) est semblable à celui de l'oxo-5 phényl-2 diaza-3,4 bicyclo (4-I-0) heptène-2 (λ max. = 285 nm log. ε = 4,29) donné par MAIER (56). Sa structure est également confirmée par comparaison avec un échantillon authentique dont la préparation sera donnée au chapitre IV.

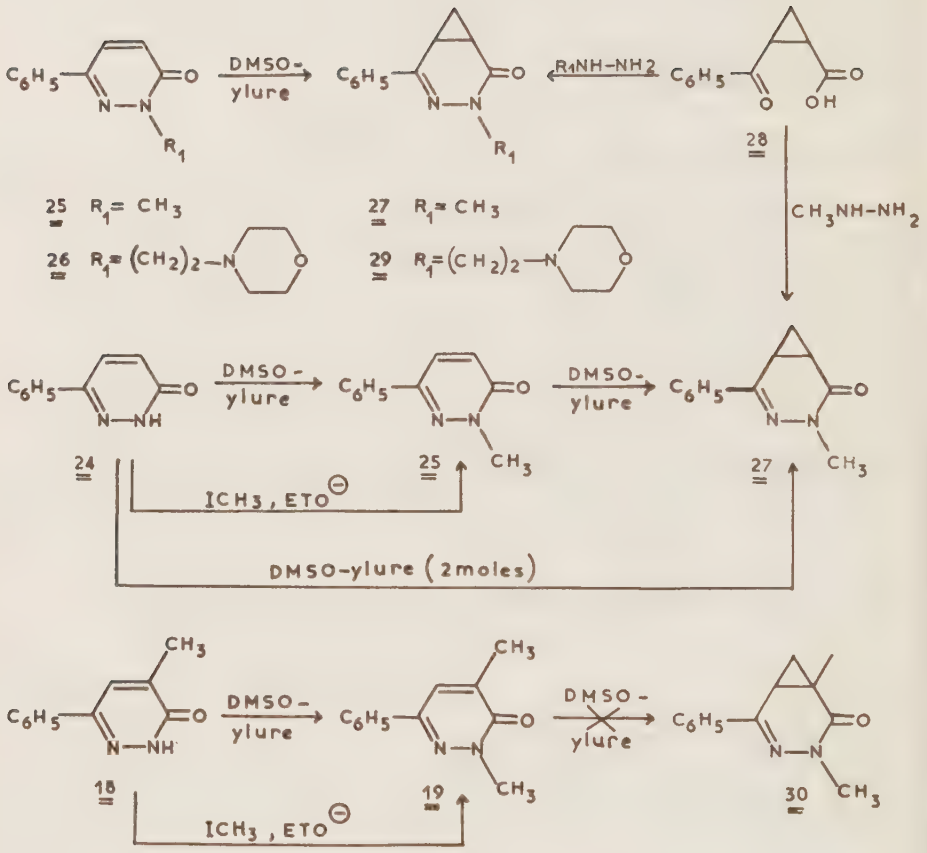
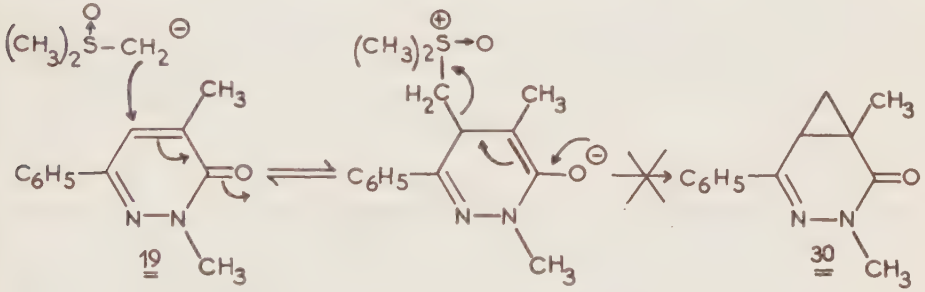


Tableau VII : Action du méthylure de diméthylsulfoxonium (DMSO-ylure) sur des pyridazones-3.

- Action du méthylure de diméthylsulfoxonium sur des pyridazones-3 méthylées en position 4 ou 5

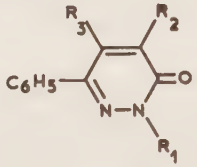
Lorsque la pyridazone-3 utilisée porte un substituant méthyle en position 4 ou 5, ou 4 et 5 à la fois, il ne nous a pas été possible de préparer la pyridazinone cyclopropanique 30 correspondante.

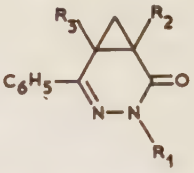
Ce fait est assez surprenant, mais pourrait s'expliquer, pour ce qui est du composé méthylé en 4, en admettant une attaque nucléophile du type MICHAEL par le méthylure de diméthylsulfoxonium, au niveau du carbone 5. Le groupement méthyle du carbone 4 pourrait alors exercer des contraintes stériques empêchant la cyclisation et rendant la réaction réversible.



Cette explication avait été invoquée par KAISER et coll. (65) pour justifier le manque de réactivité de l'α -méthylcinnamate d'éthyle vis-à-vis du méthylure de diméthylsulfoxonium, comparée à celle du cinnamate d'éthyle.

Pour ce qui est du composé méthylé en 5 on peut donner la même explication en admettant cette fois une attaque en position 4 moins encombrée, et également réactive car elle constitue l'élément terminal d'un système imine conjugué. Le tableau VIII résume les résultats obtenus.



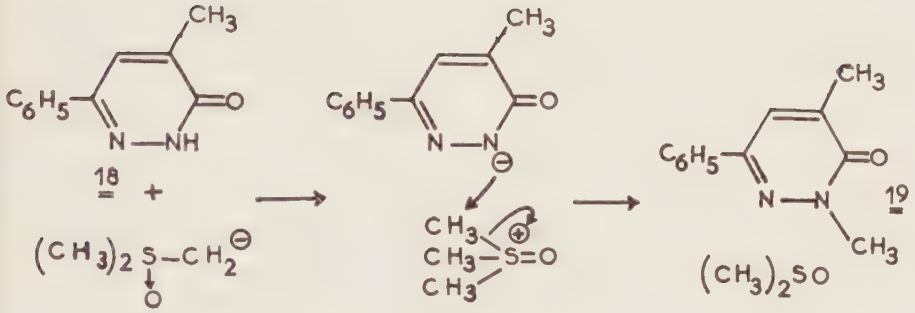


R_1	R_2	R_3	Rdt en %
Méthyle	H	H	50
Morpholino-2 éthyle	H	H	55
Méthyle	CH_3	H	0
Méthyle	H	CH_3	0
Morpholino-2 éthyle	CH_3	CH_3	0
Morpholino-2 éthyle	CH_3	H	0

TABLEAU VIII - Action du méthylure de diméthylsulfoxonium sur des pyridazones-3 N-alcoylées.

B- Action du méthylure de diméthylsulfoxonium sur des pyridazones non substituées à l'azote

On savait depuis les expériences de METZGER et coll. (68,69) que le méthylure de diméthylsulfoxonium était un agent méthylant vis-à-vis des acides faibles, tels les phénols, les oximes, les dérivés nitrés aromatiques, les hydrazones etc... Il était donc intéressant de voir si la phényl-6 pyridazone-3 24 pouvait être méthylée par le méthylure de diméthylsulfoxonium. Effectivement, la réaction a lieu et l'on isole le produit N-méthylé 25 avec de bons rendements. Par analogie avec le mécanisme envisagé par METZGER et coll. (69) on peut écrire une réaction en deux étapes, à savoir arrachement de l'hydrogène acide de l'amide, le sel de triméthylsulfoxonium ainsi formé servant dans un deuxième temps d'agent méthylant.



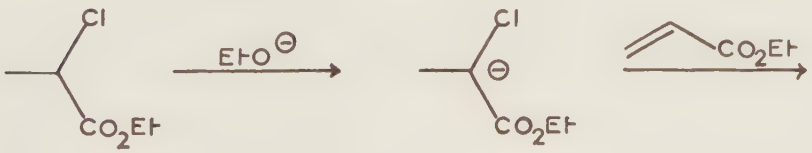
Nous avons également méthylé par cette méthode la méthyl-4 phényl-6 pyridazone-3 I8 en le composé N-méthylé I9.

Lorsqu'on opère avec 2 équivalents de méthylure de diméthylsulfoxonium pour I équivalent de pyridazone-3 24 il est possible d'obtenir directement, grâce à deux réactions simultanées, la pyridazinone méthylée et cyclopropanique 27.

3) ACTION D' α - HALOESTERS SUR DES PYRIDAZONES -3 (70)

L'action de carbanions du type R - $\overset{\ominus}{\underset{*}{C}}$ - CO_2Et obtenus in situ à partir d' α-haloesters en milieu basique fort, devrait conduire, par analogie avec les travaux effectués en série acyclique à des dérivés cyclopropaniques (7I - 74) et compléter ainsi la méthode au méthylure de diméthylsulfoxonium.

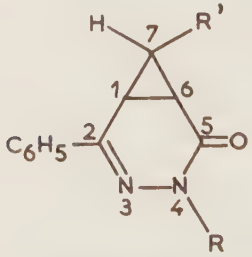
A notre connaissance, la première réaction de ce type en série acyclique a été signalée par DEUTSCH et BUCHMAN (75). Elle consiste à traiter l' α-chloropropionate d'éthyle et l'acrylate d'éthyle par une solution d'éthoxyde de sodium pour obtenir le méthyl-I cyclopropane dicarboxylate-I,2 d'éthyle .



Les dérivés cyclopropaniques obtenus par cette méthode sont généralement de structure cis, par rapport aux groupements esters, alors que les autres méthodes d'obtention de dérivés cyclopropaniques polyfonctionnels (76, 77) conduisent habituellement à des dérivés trans, plus stables. Les additions de carbènes sur des doubles liaisons (78) et la décomposition photochimique de cis-pyrazolines (79) constituent des exceptions et aboutissent à des dérivés cis.

A- Action du monochloracétate d'éthyle sur la méthyl-2 phényl-6 pyridazone-3 25

Nous avons soumis dans un premier temps la méthyl-2 phényl-6 pyridazone-3 25 à l'action du monochloracétate d'éthyle en présence d'hydrure de sodium dans le benzène. On isole ainsi le composé bicyclique 31.

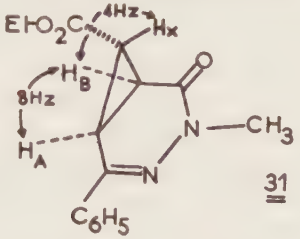


31 1) R=CH_3 R'=CO_2Et

29 2) R=CH_2-CH_2-N⟨O⟩ R'=H

Le spectre IR indique la disparition de la bande attribuée à la double liaison (4-5) présente dans le spectre de la pyridazone-3 de départ aux environs de I 600 cm^{-I} et l'apparition concomitante d'une bande ester vers I 730 cm^{-I}. Le spectre UV du composé 31 pris dans l'alcool est très voisin (λ max. = 294 nm, log. ε = 4,II) de celui de l'analogue 29 obtenu au chapitre IV (λ max. = 295 nm , log. ε = 4,2I).

La faible valeur de la constante de couplage permet de penser (80) que le proton H-7 est en position trans par rapport aux protons H-I et H-6 et que la configuration est donc la suivante :



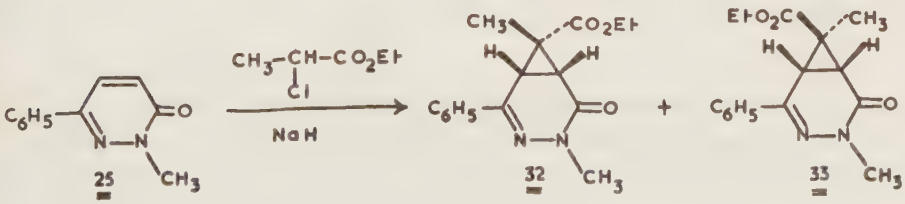
31

Cette structure "trans" certainement la plus stable peut s'expliquer si l'on admet une attaque réversible du type Michael, de l'anion chloracétate d'éthyle sur la pyridazone (contrôle thermodynamique). La stéréochimie découlerait ainsi du mécanisme de formation du cycle à trois chainons.

Par ailleurs, il est intéressant de noter, et cela rejoint nos observations précédentes faites à propos de l'action du méthylure de diméthylsulfoxonium sur les pyridazones-3 , que la présence d'un groupement méthyle en position 4 ou 5 empêche la formation du dérivé cyclopropanique attendu ; les pyridazones-3 engagées dans la réaction sont intégralement récupérées.

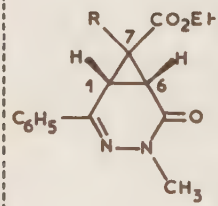
B- Action du chloro-2 propionate d'éthyle sur la méthyl-2 phényl-6 pyridazone-3 25

L'action du chloropropionate d'éthyle sur la méthyl-2 phényl-6 pyridazone-3 25 conduit aux dérivés diastéréoisomères, 32 et 33 non isomérisables dans ce cas :



Le spectre IR de 32 ou de 33 ne révèle plus de double liaison 4-5 (pas de bande vers I 600 cm^{-I}). Le spectre de RMN ($CDCl_3$) permet là encore de préciser la configuration au niveau du C 7 et d'identifier chacun des isomères. Nous avons rassemblé dans le tableau ci-dessous les données fournies par la RMN pour les composés 31, 32 et 33.

SPECTRES DE RMN * DES COMPOSES BICYCLIQUES 31, 32 et 33

	31	32	33
	R = H	R = CH_3	R = CH_3
	H_1, H_6, H_7 : ABX H_1, H_6 (AB) 2,90 (2H, octet, J = 8Hz) H_7 1,93 (1H, t, J = 4Hz) $CO_2C_2H_5$ 1,33 (3H, t) 4,28 (2H, q) N-CH_3 3,46 (3H, s)	H_1, H_6 2,46 (2H, q, J = 8Hz) CH_3 1,65 (3H, s) $CO_2C_2H_5$ 1,05 (3H, t) 4,00 (2H, q) N-CH_3 3,97 (3H, s)	H_1, H_6 2,96 (2H, q, J = 8Hz) CH_3 1,10 (3H, s) $CO_2C_2H_5$ 1,31 (3H, t) 4,26 (2H, q) N-CH_3 3,50 (3H, s)

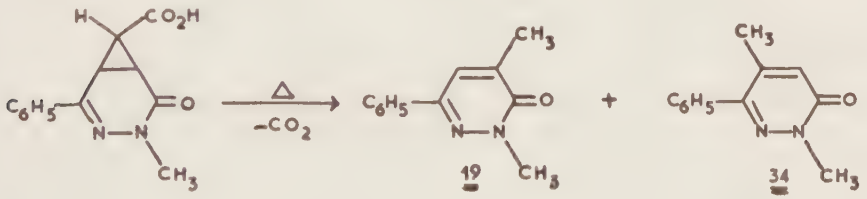
* Déplacements chimiques exprimés en unités δ (TMS référence interne ; $CDCl_3$)

Les spectres des produits 31 et 33 présentent des analogies frappantes, dans les déplacements chimiques des groupes carbéthoxyles, et des hydrogènes en I et 6. Par contre, pour ces mêmes signaux, les déplacements chimiques sont très différents de ceux du produit épimère 32. Nous attribuons donc à 31 et 33 la même configuration en 7

et à 32 la configuration inverse.

On peut noter que le champ magnétique de la pyridazinone est positivant de part et d'autre du plan du cycle, malgré l'existence possible d'une anisotropie diamagnétique de l'azote. Le méthyle en position "endo" dans la pyridazinone cyclopropanique 33 est blindé (I,I ppm) par rapport à celui en position "exo" de 32 déblindé (I,65 ppm), et de même pour les groupements carbéthoxy et N-méthyle. On arrive ainsi aux mêmes conclusions concernant la stéréochimie des isomères 32 et 33.

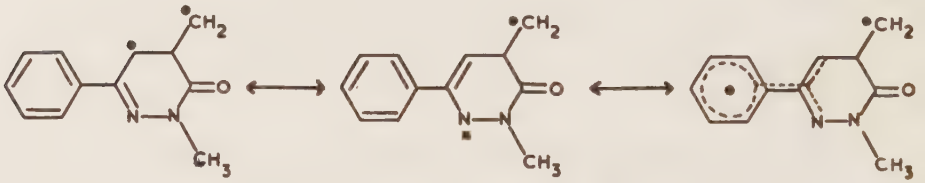
L'ester bicyclique 3I est saponifié puis acidifié pour donner l'acide correspondant. Nous avons tenté alors une réaction de décarboxylation devant conduire à la pyridazinone cyclopropanique 27 déjà préparée. Mais à la température à laquelle on opère (260 - 280°) la décarboxylation est suivie d'une rupture du cyclopropane, avec formation de la pyridazone-3 correspondante. Un spectre IR du mélange réactionnel confirme la disparition du pic acide et l'apparition de la double liaison C_4 - C_5 à I 600 cm^{-I}. Le mélange brut indique par RMN la présence prépondérante (> 90%) de la diméthyl-2,4 phényl-6 pyridazone-3 I9 souillée de son isomère la diméthyl-2,5 phényl-6 pyridazone-3 34 .



Par chromatographie préparative (couche épaisse de gel de silice), nous séparons effectivement environ I2 parties de I9 pour I de 34.

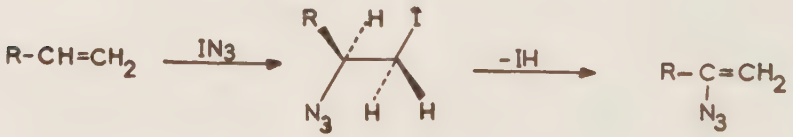
Les pyridazones-3 ont été authentifiées par comparaison avec les échantillons synthétisés par ailleurs. Si l'on admet un mécanisme radicalaire pour l'ouverture du cyclopropane sous l'action de la chaleur (8I, 82), il est possible d'expliquer la nette prépondérance de I9 par rapport à 34.

En effet dans le diradical intermédiaire il existe des possibilités de recouvrement de l'orbitale p avec les orbitales benzéniques par l'intermédiaire des orbitales π du groupement imino, ce qui assure une plus grande stabilité du radical formé.

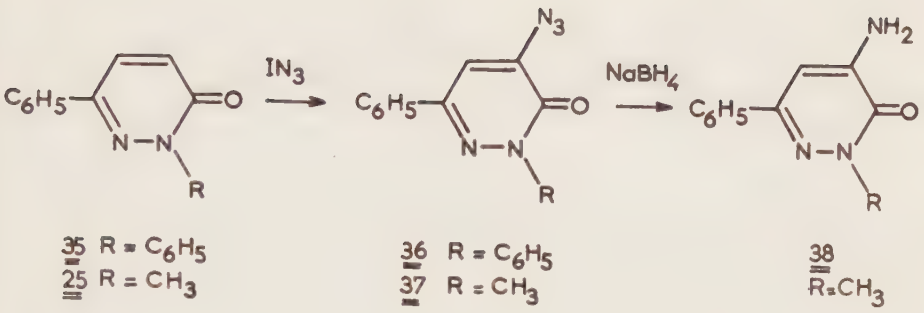


4) ACTION DE L'AZOTURE D'IODE SUR DES PHENYL-6 PYRIDAZONES-3

HASSNER et ses coll. (83, 84) ont montré que ce réactif obtenu in situ par action du monochlorure d'iode sur l'azoture de sodium s'additionne stéréospécifiquement sur les doubles liaisons éthyléniques conjuguées ou non conjuguées.



Traitées par l'azoture d'iode, les diphényl-2,6 pyridazones-3 35 et méthyl-2 phényl-6 pyridazones-3 25 sont transformées, sans qu'il soit possible d'isoler les intermédiaires azido-iodés, en diphényl-2,6 azido-4 pyridazone-3 36 et méthyl-2 azido-4 phényl-6 pyridazone-3 37.



35 R = C_6H_5
25 R = CH_3

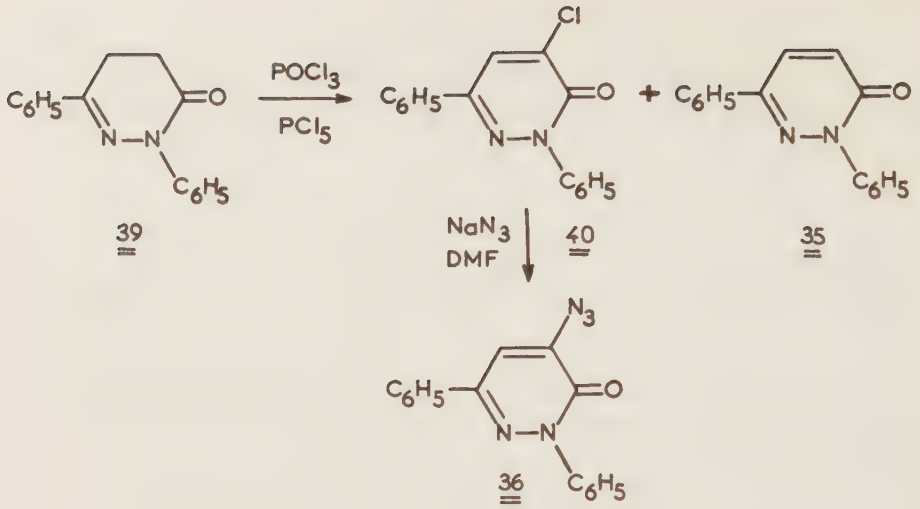
36 R = C_6H_5
37 R = CH_3

38
R=CH_3

En effet le spectre IR de ces composés contient les bandes caractéristiques du groupement azide (νN_3 à 2 I50 cm^{-I}) et de la double liaison éthylénique 4-5 ($\nu C{=}C$ à I 600 cm^{-I}).

En RMN le proton H_5 de 37 apparaît à un champ magnétique relativement élevé (7,0 ppm), comparé à celui du proton vinylique H_5 des pyridazones-3 (7,5 ppm) (85). Ce qui peut s'expliquer en admettant une formule de résonance du groupement vinylazide qui a tendance à augmenter la densité électronique autour du carbone 5.

La structure du produit 36 est établie sans ambiguité par comparaison avec un échantillon obtenu par la synthèse univoque suivante.

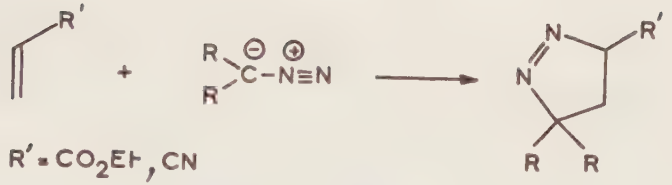


La réaction d'addition d'azoture d'iode sur la diméthyl-2,4 phényl-6 pyridazone-3 19 s'est soldée par un échec. La pyridazone est intégralement récupérée. Nous pensions obtenir par thermolyse des azido-4 pyridazones-3 36 ou 37 des dérivés de triazoles, voire même des aziridines par perte d'N_2 ; il n'en fut rien, et le chauffage de ces substances n'a conduit qu'à des gommes rouges.

5) CYCLOADDITION I-3 DIPOLAIRE DU DIAZO-2 PROPANE SUR LA METHYL-2 PHENYL-6 PYRIDAZONE-3 25 (86)

A- Rappels

Nous avons montré au cours des chapitres précédents que la double liaison 4-5 des pyridazones-3 était suffisamment électrophile pour être attaquée par des agents nucléophiles puissants ($LiAlH_4$, DMSO-ylure). Or la cycloaddition I-3 dipolaire avec un diazoalcane est une addition cis, se faisant généralement dans le sens de Michael, avec une oléfine électrophile (87).

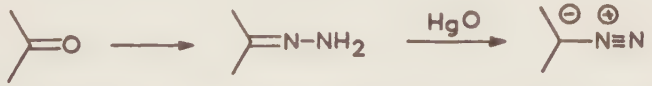


Le diazo-2 propane (DAP) a été choisi en raison de sa grande réactivité probablement due à la présence de deux groupements méthyles donneurs d'électrons. La réactivité des diazoalcanes et partant leur instabilité varie dans l'ordre :

$$N_2C(CO_2R)_2 < N_2CHCO_2R \ll CH_2N_2 < N_2CH\ CH_3 < N_2C(CH_3)_2$$

De plus, le diazo-2 propane comme diazoalcane secondaire peut conduire à des Δ^I-pyrazolines isolables. En effet, l'une des possibilités d'isomérisation en Δ^2-pyrazoline est exclue en raison de la présence du groupement gem-diméthyle.

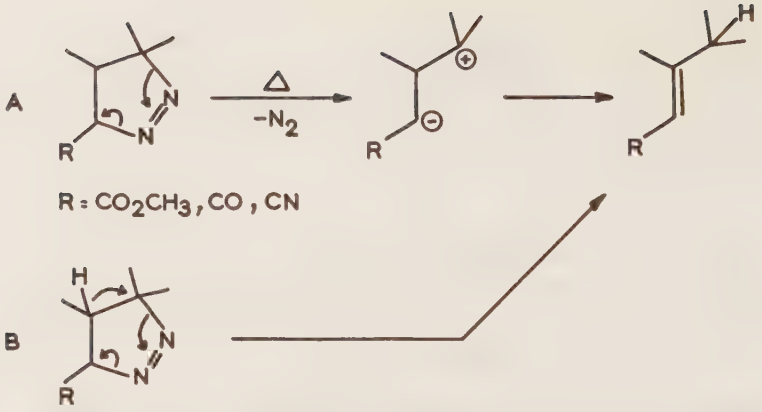
- Le diazo-2 propane a été préparé suivant la méthode de STAUDINGER et GAULE (88) modifiée par FRANCK-NEUMANN (89), par oxydation de l'hydrazone de l'acétone au moyen d'oxyde de mercure.



- La décomposition thermique des Δ^I-pyrazolines en dérivés cyclopropaniques constitue la réaction de BUCHNER (90,9I).

Récemment, la décomposition photochimique de pyrazolines a permis d'augmenter le rendement en cyclopropanes (79) formés, probablement par suite d'un mécanisme de réaction différent du mécanisme thermique.

La thermolyse d'une pyrazoline, formée par addition d'un diazoalcane sur une oléfine électrophile, conduit à côté des cyclopropanes cherchés à des oléfines substituées, homologues des oléfines de départ, suivant soit un mécanisme ionique A (92) , soit un mécanisme concerté B.

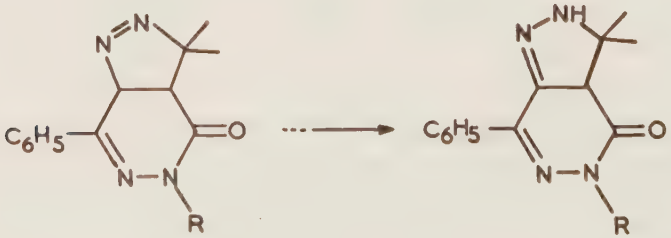


- Par contre, la photolyse de Δ^{I}-pyrazolines donne naissance à un diradical qui peut soit se cycliser en cyclopropane, (réaction principale), soit se décomposer en oléfine (réaction secondaire).

Enfin, la décomposition photochimique sensibilisée, c'est-à-dire le passage par un diradical à l'état triplet semble favoriser la formation des cyclopropanes (93).

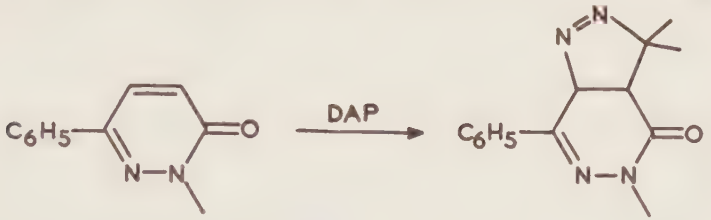
B- Application aux pyridazones

On peut prévoir que dans le cas des pyridazones-3 l'action du diazo-2 propane conduise à une Δ^{I}-pyrazoline isolable. En effet l'isomérisation en Δ^{2} -pyrazoline est peu probable car elle exige la création d'une double liaison entraînant une grande tension de cycle.



Effectivement par action du DAP sur la méthyl-2 phényl-6

pyridazone-3 25 on isole avec un bon rendement la pyrazoline 41, instable.



25 41

La structure de 41 repose sur le spectre IR dans lequel la bande due à la double liaison 4-5 à I 600 cm^{-I} a disparu et sur le spectre de RMN * où le proton H_5 apparaît sous la forme d'un doublet centré à 6,25 ppm, J = I2 Hz. Le proton H_5 est fortement déblindé par la présence de deux groupements électroattracteurs en α, le groupement diazo et le groupement imino.

Le fait que l'on n'observe aucune bande de NH en IR ou en RMN exclut toute structure de Δ^2-pyrazoline. De plus l'instabilité de 41 milite en faveur d'une Δ^I-pyrazoline.

Le sens de l'addition du diazo-2 propane sur la pyridazone résulte de l'analyse des produits de décomposition obtenus par thermolyse ou photolyse (cf. ci-dessous).

- Traitée dans des conditions identiques par le DAP la diméthyl-2,4 phényl-6 pyridazone-3 I9 demeure inchangée. Il semble donc que la présence d'un groupement méthyle en position 4 inhibe toute réaction d'addition au niveau de la double liaison 4-5. Nous rejoignons là une observation déjà faite à propos de l'action du méthylure de diméthylsulfoxonium, des carbanions dérivant d'α-haloesters et de l'azoture d'iode.

---

*Spectre enregistré à -I2° C en raison de l'instabilité de 41

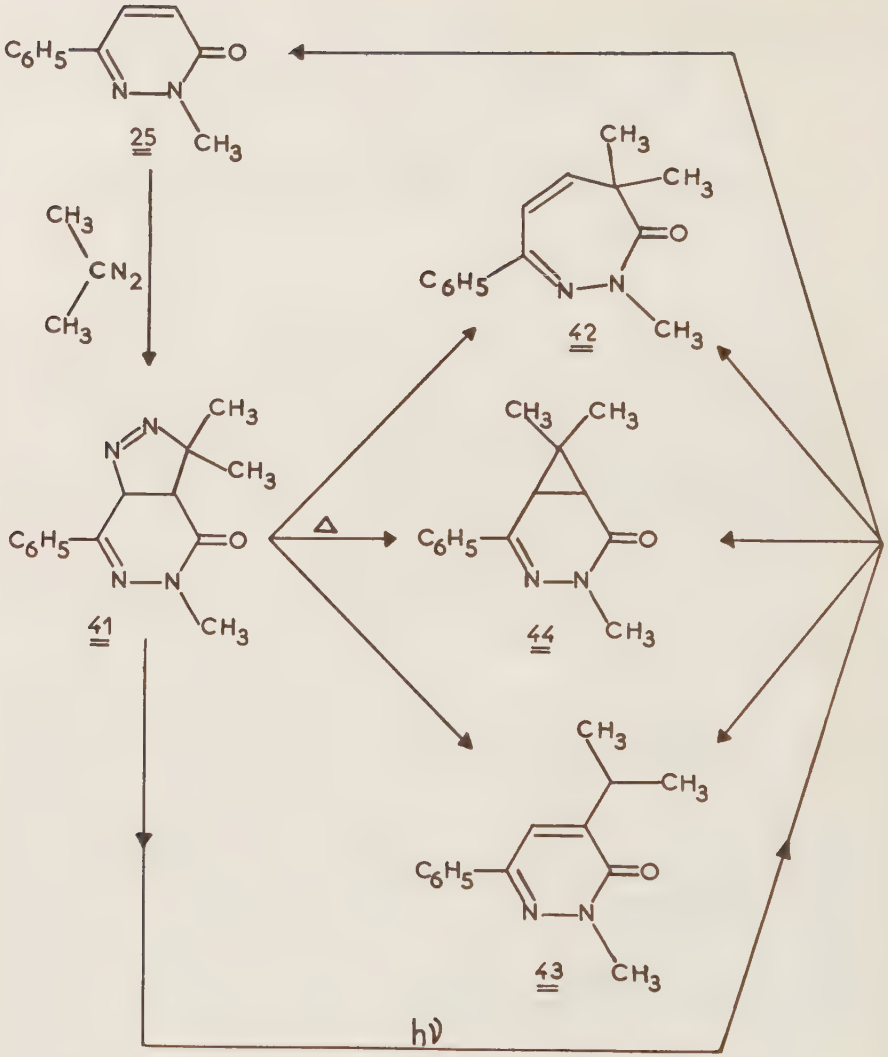


TABLEAU IX : ACTION DU DIAZO-2 PROPANE SUR LA METHYL-2 PHENYL-6 PYRIDAZONE-3

a) Thermolyse de la pyrazoline 41

La thermolyse dans le benzène à 60°, conduit après perte d'une mole de N_2 à un mélange de trois produits A, B et C.

- La structure du produit A (59%) n'a pu être élucidée qu'après avoir pris connaissance des résultats de la photolyse, quisera faite plus loin.

- Le produit B (26%) est identifié à la méthyl-2 isopropyl-4 phényl-6 pyridazone-3 43. Le spectre IR (bande de CO et de C=C à I 650 et I 600 cm^{-I}) et le spectre UV (λ max. = 246 nm , log. ε = 4,4) sont caractéristiques d'une pyridazone-3.Le groupement isopropyle apparaît en RMN sous forme d'une doublet centré à I,23 ppm (J = 7 Hz) dû au groupe $C-CH_3$. Pour déterminer la position du groupement isopropyle de 43 (carbone 4 ou carbone 5 de la pyridazone) nous avons comparé les spectres de la pyridazone méthylée en 4 I9 et méthylée en 5 34. Le proton H_5 de I9 résonne à 7,42 ppm; celui de 34 à 6,95 ppm, or le proton H_5 de 43 est à 7,38 ppm : on en conclut par analogie que le groupement isopropyle est fixé en position 4.

- Au produit C (I5%) est assignée la structure de pyridazinone cyclopropanique 44. Le spectre IR (absence de bande C=C vers I 600 cm^{-I}) et le spectre UV (λ max. = 282 nm , log. ε = 4,26) sont caractéristiques d'une telle structure. Les protons cyclopropaniques H_I et H_6 constituent en RMN un spectre AB (deux doublets centrés à 2,I0 et 2,35 ppm J = 7,6 Hz)

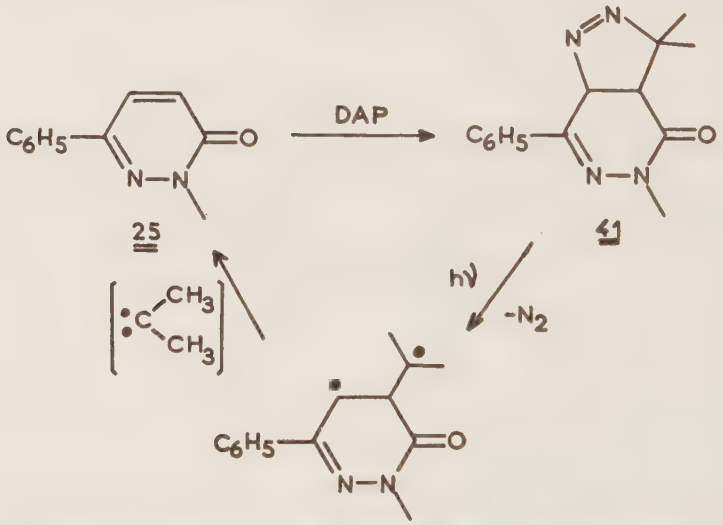
b) Photolyse de la pyrazoline 41

Pour confirmer les structures des produits précédents nous avons effectué successivement la décomposition photochimique directe et la décomposition sensibilisée ; celle-ci devant en principe augmenter les rendements en dérivé cyclopropanique 44 (93).

- La photolyse directe de la pyrazoline dans le benzène donne un mélange complexe de cinq substances dont trois (A, B, C) sont identiques aux produits de la décomposition thermique. La pyridazinone cyclopropanique

44 est maintenant le constituant majeur (rendement ~à 45%),l'isopropylpyridazone 43 n'est formée qu'avec un rendement de 2%. Le produit A constitue II,5 % du mélange. Nous avons également caractérisé parmi les produits formés,la pyridazone initiale 25 (rendement ~II%). Le dernier produit isolé à l'état impur avec un rendement de 5% n'a pu être identifié.

La formation de la pyridazone 25 est formellement le contraire d'une réaction de cycloaddition I-3 dipolaire.



Ce type de réaction a été signalé par RINEHART et van AUKEN (79) et plus récemment par FRANCK-NEUMANN (89).

L'irradiation directe des pyrazolines donne en effet naissance à un diradical singulet de haut niveau énergétique qui peut se stabiliser par coupure rétrocarbénique.

- La photolyse sensibilisée par de la benzophénone permet comme prévu d'augmenter encore le rendement du produit cyclopropanique 44 ; en effet l'intermédiaire est ici un diradical triplet assez stable qui n'est plus mésomère d'une forme dipolaire et qui se stabilise en donnant un dérivé cyclopropanique de préférence à une oléfine formée par migration d'un hydrogène radicalaire.

Par cette méthode le rendement en pyridazinone cyclopropanique est porté à près de 50%. Le produit A représente environ 35% du mélange, qui contient encore ~6% d'isopropylpyridazone 43 , ainsi que des traces de pyridazone 25 et du composé inconnu.

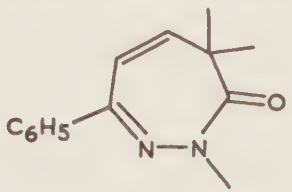
c) Structure de A

Ce produit n'a ni la structure d'une pyridazone ni celle d'une dihydropyridazone. Le spectre de RMN indique deux singulets de méthyles identiques à I,23 ppm dans $CDCl_3$ (dédoublés en deux singulets à I,07 et I,09 ppm dans le benzène) , et deux protons vinyliques donnant un spectre AB centré à 6,28 ppm (J_{AB} ~ II Hz).

La présence de cette double liaison est confirmée par l'absorption d'une mole d'H_2 par réduction catalytique. Dans le spectre de RMN du produit hydrogéné 45 on trouve 2 triplets (2 H) à 2,I3 et 2,87 ppm (J ~ 7,5 Hz) , caractéristiques d'un groupement $-CH_2-CH_2-$. Le déblindage du triplet $CH_2\alpha$ s'explique par la présence d'un groupement attracteur voisin.

La saponification de A par de la soude concentrée et à chaud donne l'acide α,α -diméthyl γ -benzoylbutyrique 46 déjà connu (94)*.

Les spectres IR, les points de fusion mixtes et les Rf en chromatographie sont absolument identiques. Nous assignons donc à A la structure de triméthyl-2,4, 4 diazépine-I,2 one-3 42 .

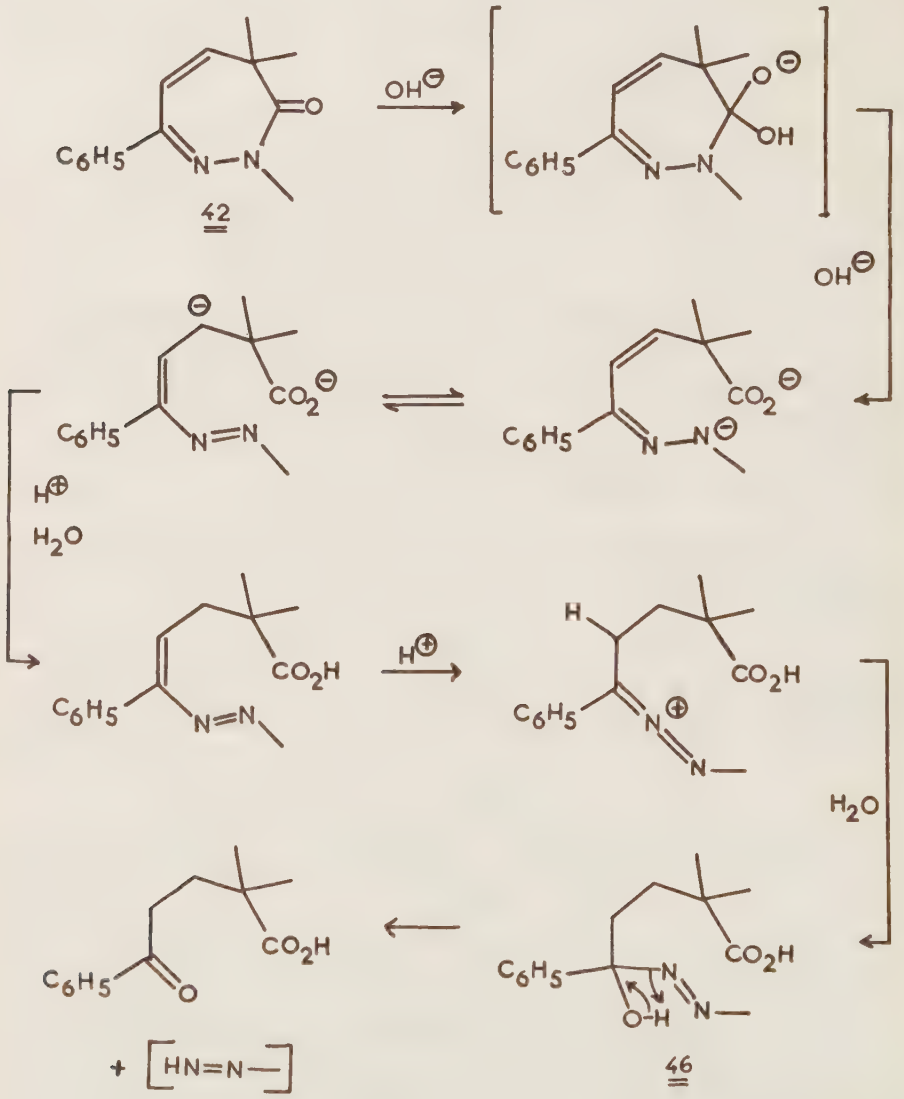


42

Le spectre de masse (pic moléculaire à 228) confirme cette

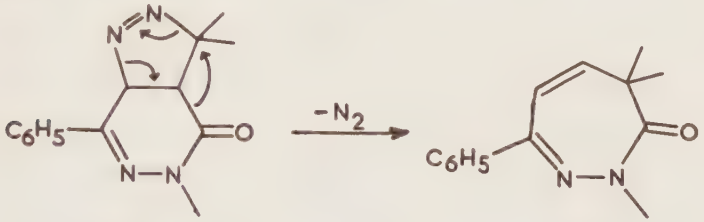
*Un échantillon authentique nous a été aimablement fourni par les Drs E. ROTHSTEIN et P.A. BRISCOE de l'Université de Leeds.

structure. La formation de l'acide saturé 46 s'explique probablement par une réduction de la double liaison en cours de saponification. On peut envisager un mécanisme du type suivant :



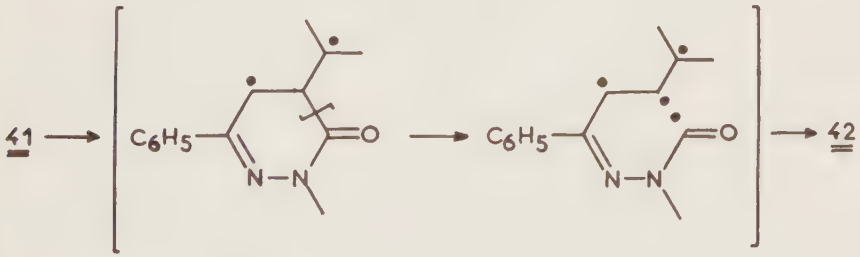
Le premier temps de la saponification de la diazépinone 42 est une attaque de l'ion $OH^{\ominus}$ sur le carbonyle qui conduit à une hydrazone α - β éthylénique, en équilibre avec sa forme diazo α - β éthylénique. Ce type de migration de double liaison a été récemment signalé par ELPHIMOFF-FELKIN et VERRIER (95). Le deuxième temps peut être assimilé à une hydrolyse du dérivé diazo α - β éthylénique (pseudo-énamine) en cétone saturée 46.

La formation de la diazépinone 42 peut résulter d'un mécanisme concerté du type :



41 42

ou d'une coupure radicalaire de la liaison C_3-C_4 dans le diradical intermédiaire avec formation de la double liaison 4-5 et recombinaison du diradical restant.



II - EQUILIBRE LACTAME-LACTIME : O et N ALCOYLATIONS DE PYRIDAZONES-3

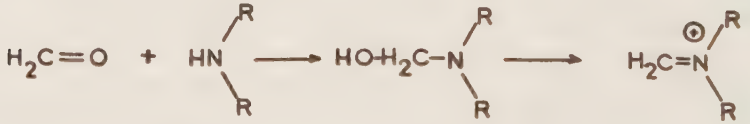
1) REACTIONS METTANT EN JEU LA MOBILITE DU PROTON LACTAMIQUE DES PYRIDAZONES-3

A- Réactions d'alcoylations

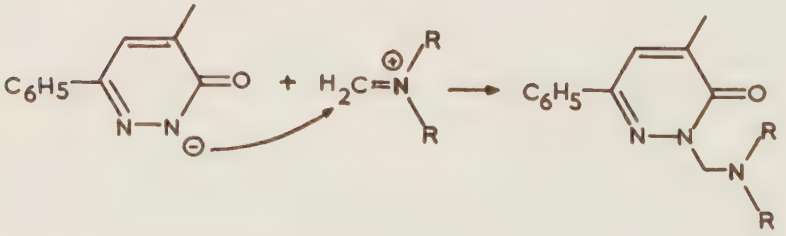
Les pyridazones-3 sont aisément alcoylées à l'azote par action d'un halogénure (voir prép. de I9) ou d'un sulfate d'alcoyle (43) en milieu basique. La base utilisée est généralement le méthylate ou l'éthylate de sodium, mais il est également possible d'employer une solution alcoolique de potasse.

B- Réaction de Mannich

En milieu basique la pyridazone I8 est un nucléophile assez puissant pour réagir sur le formol en présence d'une amine secondaire. HELMANN et coll. (96), puis SCHEUERER et coll. (97) ont ainsi préparé de nombreuses bases de Mannich. On admet que dans un premier temps le formol réagit avec l'amine secondaire pour donner une anhydro-base :



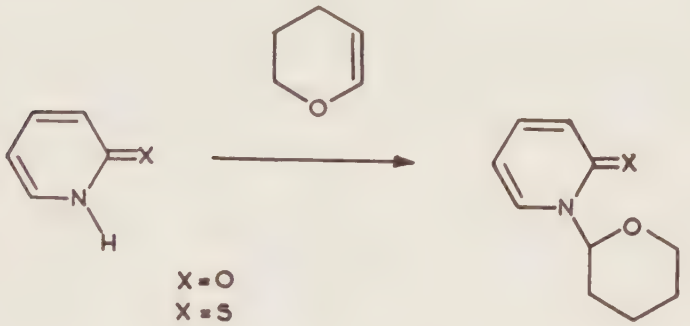
qui est attaquée dans un deuxième temps par le réactif nucléophile, soit ici la pyridazone :



Nous avons préparé par cette méthode la morpholino-méthyl-2 méthyl-4 phényl-6 pyridazone-3 47.

C- Synthèse de [tétrahydropyranyl-(2)] -2 pyridazones-3

Les pyridones et thiopyridones s'additionnent au dihydropyranne pour donner des dérivés du type tétrahydropyranyl-2 pyridone ou thiopyridone (98).



Cette réaction qui met en jeu la mobilité d'un hydrogène acide devait pouvoir être étendue aux pyridazones-3. C'est ainsi que récemment KUHNSTEDT et WAGNER (99) ont préparé une série de pyranyl-pyridazones-3. Nous avons nous-même vérifié que la méthyl-4 phényl-6 pyridazone-3 18 traitée par le dihydropyranne en présence d'acide para-toluènesulfonique conduisait à la tétrahydropyranyl-(2) pyridazone-3 avec un rendement de l'ordre de 25%.

Nous pouvons encore citer comme réactions mettant en jeu la mobilité du proton amide, la N-acylation, avec le chloro-carbonate (100) et la synthèse déjà mentionnée de pyridazones N-halogénées (51).

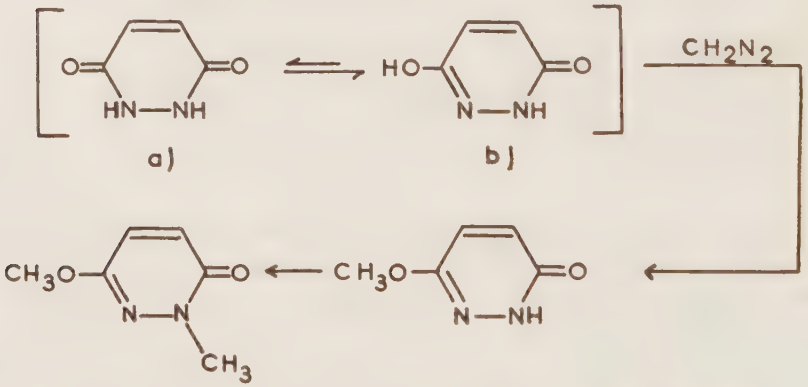
2) REACTIONS METTANT EN JEU LA MOBILITE DU PROTON LACTIMIQUE DES PYRIDAZONES-3

Nous avons montré au chapitre II, par l'analyse des spectres IR, UV et de RMN, que les pyridazones-3 existaient principalement sous leur forme lactame. Cependant les faits expérimentaux ci-dessous lais-

sent à penser que la forme lactime n'est pas négligeable.

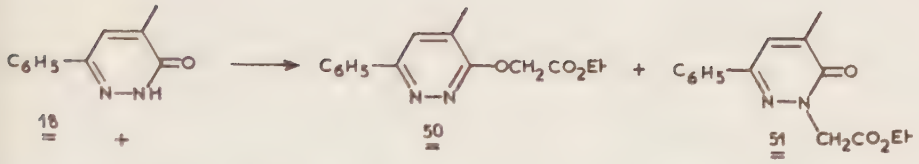
- Le diazométhane en solution éthérée réagit très lentement sur la méthyl-4 phényl-6 pyridazone-3 (MPP) en donnant essentiellement la diméthyl-2,4 phényl-6 pyridazone-3 I9 à côté d'un peu de méthoxypyridazine 49 et de beaucoup de produit de départ inchangé.

Cette observation est en accord avec les travaux de ARNDT (I0I) relatifs à l'action du diazométhane sur le maleylhydrazide. Cet auteur obtient en effet dans un premier temps une méthoxypyridazone, qui se méthyle ultérieurement sur l'azote. Il conclut que le maleylhydrazide existe surtout sous la forme lactime (b).

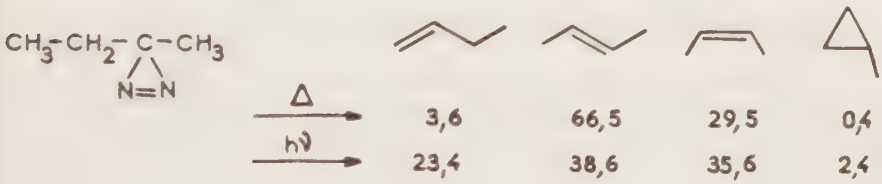


- Par décomposition thermique du diazoacétate d'éthyle dans le benzène en présence de poudre de cuivre et de MPP, l'O-alcoylation devient même prépondérante et nous rejoignons là, les observations de ROSSEELS (I02).

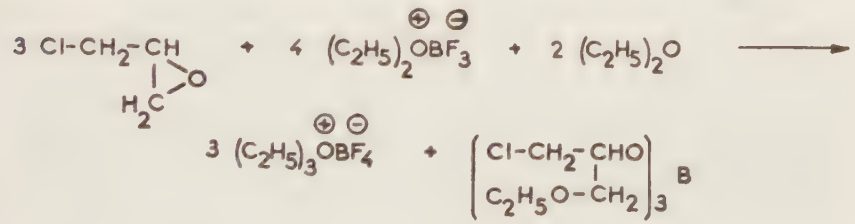
Il est à noter que la décomposition photochimique du diazoacétate d'éthyle conduit par contre de façon presque exclusive au produit de la N-alcoylation.



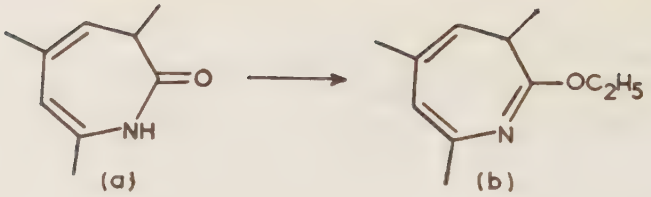
Cette différence de comportement est sans doute à mettre à compte d'un mécanisme de réaction photochimique différent du mécanisme thermique (103). Nous donnons à titre d'illustration les rapports des produits obtenus par décomposition thermique et photochimique de l'éthyl méthyldiazirine (104).



- Le fluoroborate de triéthyloxonium, préparé par action de l'épichlorhydrine sur l'éthérate de trifluorure de bore

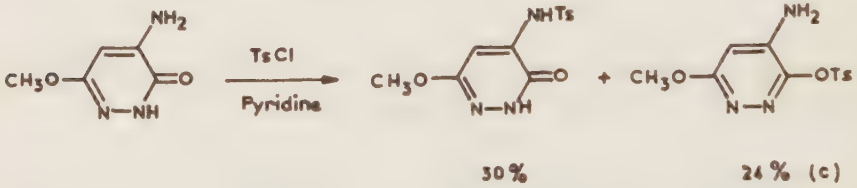


réagit sur la dihydro-1,3 triméthyl-3,5,7 azépinone-2 (a) pour donner l'imino éther (b).

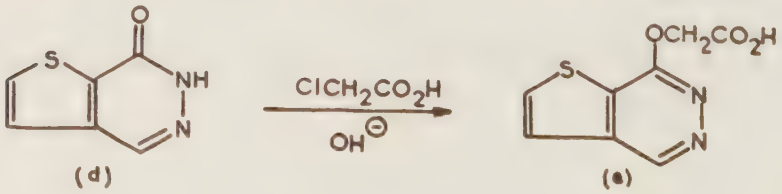


L'action de ce même réactif sur la pyridazone I8 conduit de façon similaire à l'éthoxy-3 pyridazine 52 correspondante.

L'amino-4 méthoxy-6 pyridazone-3 traitée par le chlorure de tosyle (I06) mène avec un rendement de 24% au dérivé pyridazinique tosylé (c).



- Il est par contre plus surprenant de noter que l'on obtient la thiènopyridazine (e) par action de l'acide monochloracétique en milieu basique sur la thiènopyridazone (d) (I07).



Cette réaction constitue le premier exemple de substitution sur l'oxygène de la forme lactime des pyridazones en milieu basique .

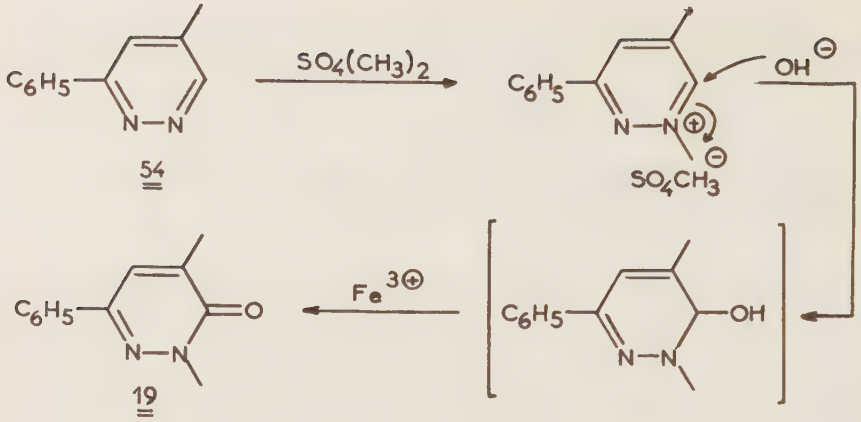
3) - NOUVELLES SYNTHESES DE PYRIDAZINES AU DEPART DE METHYL-4 PHENYL-6 PYRIDAZONE-3 I9

Nous abordons, au cours de ce chapitre quelques nouvelles réactions au départ de méthyl-4 phényl-6 pyridazone-3 I8. Cette pyridazone-3, choisie comme exemple, a montré une assez grande aptitude réactionnelle, et s'est révélée être une plaque tournante pour la synthèse de quelques nouveaux dérivés pyridaziniques. Les réactions que nous avons effectuées ont pu se diviser en quatre groupes.

A) Passage des pyridazones-3 aux pyridazines et réciproquement

L'action de l'oxychlorure de phosphore sur la méthyl-4 phényl-6 pyridazone-3 I8 (44, I5, 57) conduit avec un rendement pratiquement quantitatif à la chloro-3 méthyl-4 phényl-6 pyridazine 53 déjà connue (44). L'action d'un mélange d'acétate de sodium et d'acide acétique sur 53 permet de retourner aisément à la pyridazone-3 I8 de départ.

L'hydrogénation catalytique de la chloropyridazine 53 à la pression atmosphérique en présence d'ammoniaque (I08) aboutit à la méthyl-4 phényl-6 pyridazine 54. Cette pyridazine, par l'intermédiaire du sel qu'elle forme avec le sulfate de méthyle, peut être transformée avec un rendement de l'ordre de 20% (rendement faible en raison de la formation de résines) en diméthyl-2,4 phényl-6 pyridazone-3 I9. Ce type de réaction a été mis à profit pour la synthèse de la N-méthylpyridone au départ de pyridine (I09). GABRIEL et MULLER (II0) ont également décrit en I895 une synthèse de phtalazone au départ de phtalazine qui est à rapprocher de notre cas. Le mécanisme est sans doute le suivant :



Le produit I9 a été authentifié avec un échantillon obtenu par N-méthylation de I8 par l'iodure de méthyle en présence d'éthylate de sodium.

Le tableau X résume les différentes réactions effectuées.

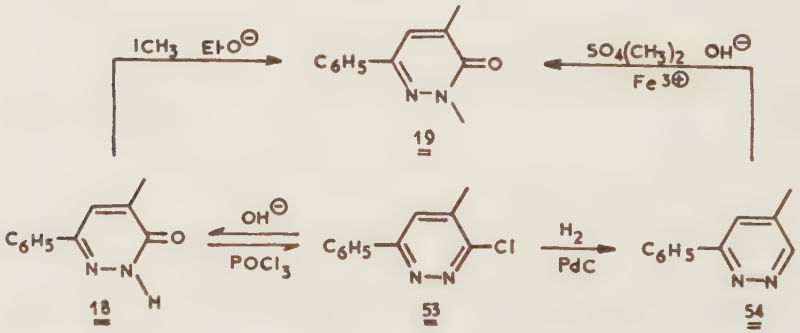
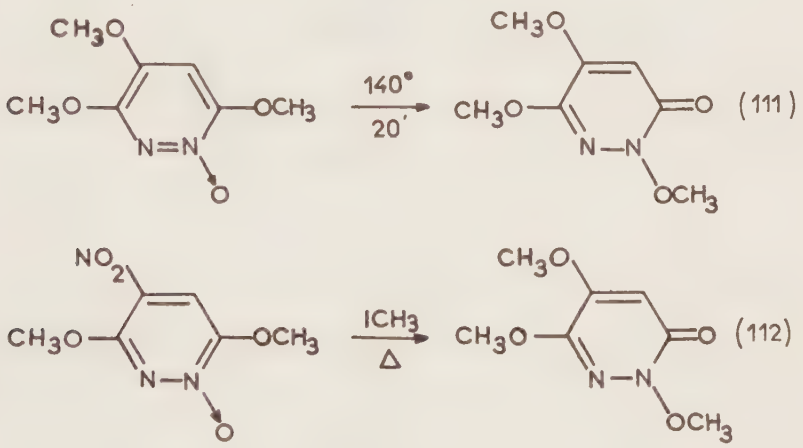


Tableau X : interconversions pyridazones-pyridazines.

B) Réactions mettant en jeu des dérivés oxygénés en position-3

Le dérivé méthoxylé 49 provenant de l'action du méthylate de sodium sur 53 peut être transformé en N-oxyde 55 au moyen de l'acide p-nitroperbenzoïque. Nous pensions alors, guidés par les travaux d'ITAI et KAMIYA (III) et d'YANAI et KINOSHITA (II2), obtenir aisément au départ de cet N-oxyde la N-méthoxypyridazone-3 56.



Nous avons bien obtenu la N-méthoxypyridazone 56 attendue, mais avec de faibles rendements car accompagnée d'une quantité appréciable de 18 et de produit de départ 55 non transformé.

La structure de 56 repose sur l'étude de son spectre IR où l'on note une forte bande de lactame cyclique à I 670 cm^{-I} et une bande faible de double liaison à I 625 cm^{-I}. Par contre le spectre de RMN indique clairement la présence d'un méthyle sur double liaison par un pic à 2,25 ppm (J = 2 Hz (allylique)) et d'un groupement $-OCH_3$ par un pic sortant à 3,82 ppm. Le spectre UV quant à lui, confirme la nature pyridazonique de 56 par une absorption à 252 nm, log. $\varepsilon = 4,2$. L'analyse centésimale est également en accord avec la structure proposée.

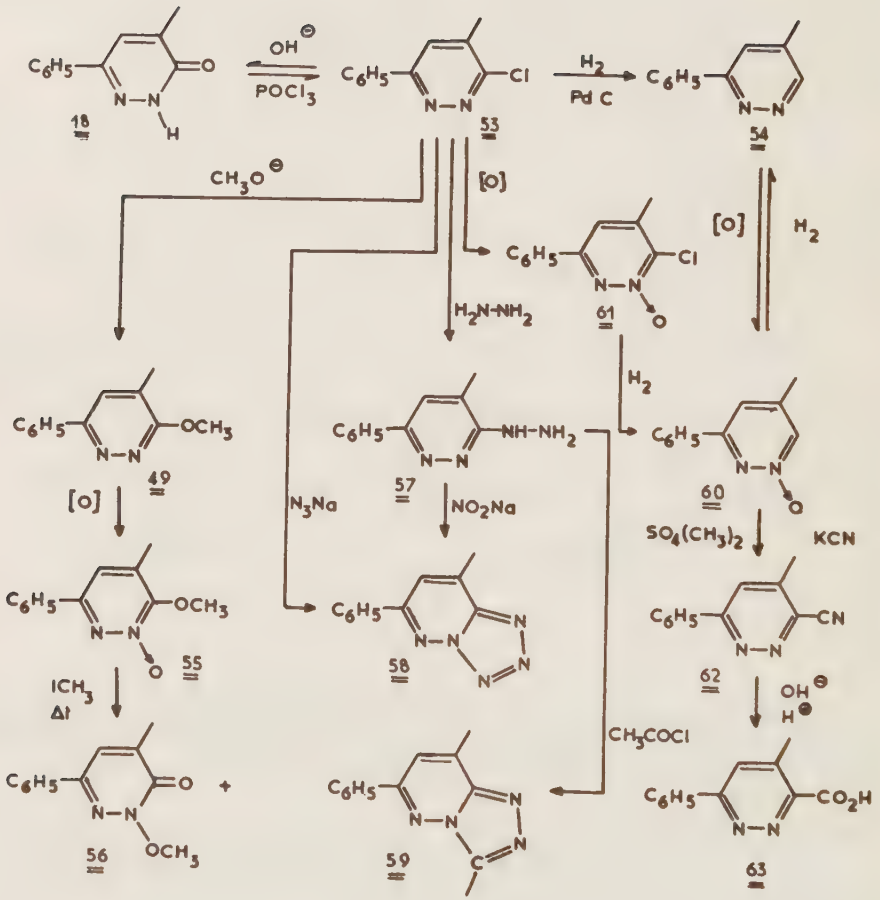
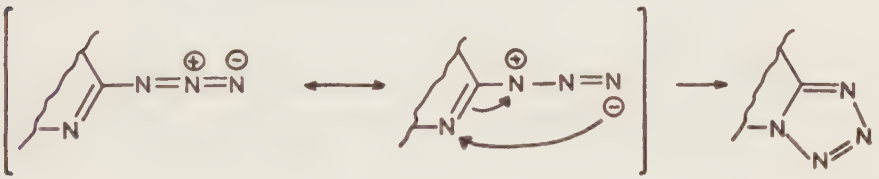


Tableau XI : Dérivés pyridaziniques

C) Réactions mettant en jeu des dérivés azotés en position -3

Le dérivé chloré 53 traité par l'hydrate d'hydrazine au reflux dans l'alcool conduit à l'hydrazinopyridazine 57 dont la structure est confirmée par l'IR avec les bandes de NH et NH_2 à 3.300 et 3.420 cm^{-I}, par la RMN avec un massif de 3 H vers 4,6 ppm et par l'analyse centésimale.

Ce dérivé traité par le nitrite de sodium en solution acétique conduit au dérivé tétrazolique 58 (II3) également obtenu par action directe de l'azoture de sodium sur le dérivé chloré 53. En IR le composé 58 ne présente pas la bande caractéristique du groupement azide vers 2 I50 cm^{-I}, ce qui appuie sa structure tétrazolique. Cette structure n'est pas surprenante car l'on sait que les imino-azidessont en général instables et qu'on ne les isole que sous la forme cyclique de tétrazole.



Récemment ROBBA et ses coll. (I07) ont obtenu des composés similaires par action d'azoture de sodium sur des chloropyridazines.

L'action du chlorure d'acétyle dans la pyridine sur l'hydrazinopyridazine 57 conduit à la diméthyl-3,8 phényl-6 s-triazolo-(I,2-b) pyridazine 59.

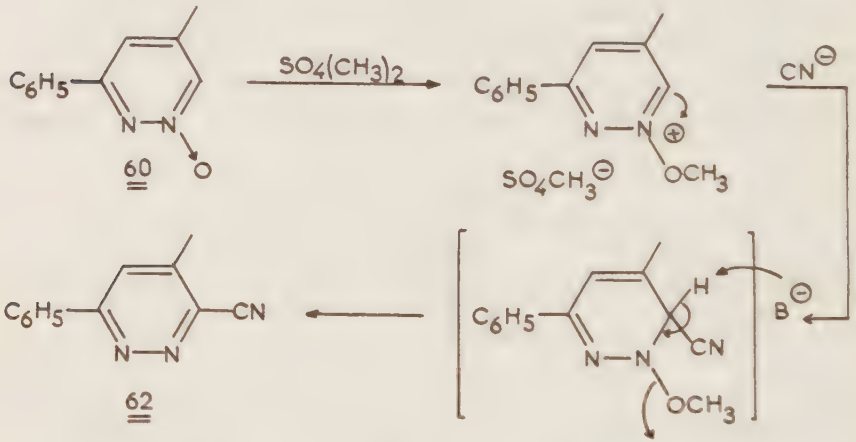
D) Réactions mettant en jeu des dérivés carbonés en position -3

Le N-oxyde 60 a été obtenu soit par action de l'acide p-nitro perbenzoïque en solution chloroformique sur le dérivé pyridazinique 54, soit par réduction catalytique sélective à pression atmosphérique du N-oxyde chloré 6I. Le N-oxyde 60 est un nucléophile suffisamment fort pour donner des sels d'alcoxypyridazinium, en particulier avec

le sulfate de méthyle. Cette activation du noyau pyridazinique permet alors l'attaque aisée en C_3, d'un nucléophile faible, l'ion $CN^{\ominus}$ avec formation de la cyano-3 pyridazine 62.

Cette réaction est comparable à celle décrite par FEELEY et BEAVERS (II4) au départ de sulfate d'alcoxypyridinium.

La première réaction de ce type a été signalée en 1945 par OCHIAI et NAKAYAMA (II5). Le mécanisme de réaction pourrait être le suivant :



L'analyse centésimale, les spectres de RMN et d'IR confirment la structure de 62 : bande de CN en IR à 2 250 cm^{-I}, proton H_5 en RMN à 7,85 ppm (dans la pyridazine 54 H_5 sort à 7,61 ppm et H_3 à 8,95 ppm ; notons que dans la pyridazine elle-même H_3 sort à 9,21 ppm et H_5 à 7,5 ppm). La saponification de ce nitrile conduit à l'acide 63. Le spectre de RMN montre la présence d'un pic hydroxyle à II ppm qui disparaît après échange à D_2O, mais en IR on note un phénomène curieux :

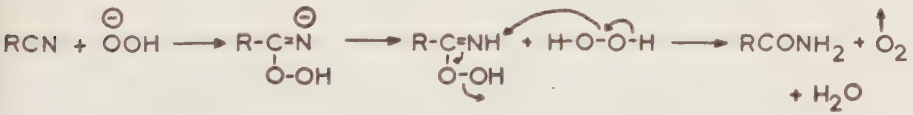
En effet en KBr le carbonyle acide apparaît vers I 690-I 700 cm^{-I} en accord avec celui d'un acide dimère et en solution chloroformique vers 1 760-1770 cm^{-I} en accord avec celui d'un acide monomère. Dans ce même solvant l'hydroxyle se présente sous la forme d'une bande nette vers 3 250 cm^{-I}.

On note également dans le spectre IR de l'acide 63 en solution chloroformique, deux épaulements faibles à I 725 cm^{-I} et I 700 cm^{-I}. OKI, HIROTA et MORIMOTO (II6) ont analysé les spectres IR des acides pyridine-2 carboxylique, quinoline-2 carboxylique dans le tétrachlorure de carbone et ont admis une liaison hydrogène du type (a) suivant :

(a) (b)

responsable à la fois de la fréquence d'absorption élevée du CO à I 770 cm^{-I} et de l'abaissement d'environ 200 cm^{-I} de la fréquence d'absorption de l'hydroxyle.

La structure du nitrile 62 a encore été confirmée par la formation de l'amide correspondant, par action de l'eau oxygénée en milieu alcalin d'après la réaction de RADZISCZEWSKI (II7), pour laquelle on admet aujourd'hui le mécanisme réactionnel suivant :



On obtient ainsi l'amide souillé d'un peu d'acide. Une chromatographie sur plaque préparative permet d'isoler l'amide à l'état pur.

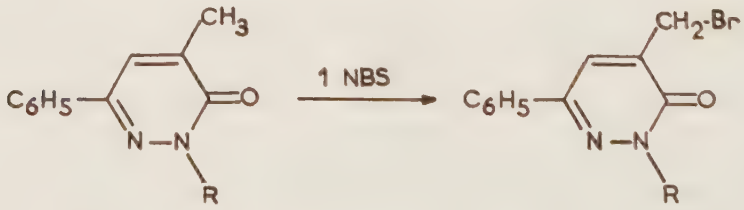
L'ester de p-bromophénacyle a également été synthétisé et il présente en IR (KBr) les deux bandes de cétone aromatique et d'ester à I 700 et I 725 cm^{-I}.

III - REACTIONS NE MODIFIANT PAS LA NATURE DU CYCLE PYRIDAZONIQUE

1) ACTION DU N-BROMOSUCCINIMIDE SUR DES METHYL-4 PHENYL-6 PYRIDAZONES-3 (II8)

Les pyridazones obtenues par cyclisation de l'acide α -méthyl β -benzoyllactique I avec des hydrazines, portent toutes un substituant méthyle en position 4. Or nous avons montré que le noyau des pyridazones n'était que partiellement aromatique puisqu'il est attaqué par les hydrures mixtes , le méthylure de diméthylsulfoxonium ou les carbanions dérivant d'α -halocesters, donc le méthyle en position 4 devrait présenter une réactivité intermédiaire entre celle d'un méthyle "allylique" et celle d'un méthyle "benzylique". Dans les 2 cas, il devrait être bromé par le N-bromosuccinimide (NBS) suivant la réaction de WOHL-ZIEGLER (II9, I20). Cette réaction présente un certain intérêt synthétique puisque les dérivés bromés en position allylique ou benzylique sont susceptibles d'être transformés dans un stade ultérieur en amines, en alcools, etc...

Nous avons confirmé cette hypothèse en préparant par action d'un équivalent de NBS sur un équivalent des pyridazones 19 et 66 les dérivés monobromés 64 et 67 .



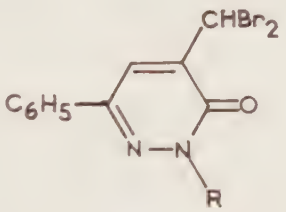
19 R = CH_3 64 R = CH_3

66 R = C_6H_5 67 R = C_6H_5

Ces derniers sont accompagnés d'une quantité appréciable de dérivés dibromés 65 et 68 . Les structures des produits 64 et 67 ont été établies par la spectroscopie IR, de RMN ainsi que par l'analyse centésimale.

En spectroscopie de RMN, les protons méthyléniques de 64 et 67 sortent à 4,5 ppm (singulet) alors que le groupement méthyle des pyridazones initiales sort à 2,2 ppm ($\delta\Delta$ = 2,3 ppm).

En faisant agir deux équivalents de NBS sur un équivalent des pyridazones-3 19 et 66 on augmente considérablement l'importance des dérivés dibromés 65 et 68 aux dépens des dérivés monobromés 64 et 67 .



65 R=CH_3 68 R=C_6H_5

L'introduction d'un deuxième atome de brome doit provoquer un déblindage du proton méthylidinique d'environ 2,3 ppm vers les champs faibles. Ceci est en accord avec la valeur expérimentale trouvée de 6,9 ppm.

Il est à noter que le proton vinylique H_5 du composé 68 est également fortement déplacé vers ces champs faibles (8,34 ppm) alors que ce même proton est perdu dans la région des aromatiques pour la monobromopyridazone 67 et apparaît à 7,42 ppm pour la pyridazone non bromée 66.

CHAPITRE IV

SYNTHESES ET ETUDE PHARMACOLOGIQUE D'ANALOGUES DE LA MORPHOLINO-ETHYL-2 METHYL-4 PHENYL-6 PYRIDAZONE-3 20

Il était connu, au moment de notre entrée dans le laboratoire, que la morpholinoéthyl-2 méthyl-4 phényl-6 pyridazone-3 (Ag 246) 20 était douée d'activité analgésique.

Il nous fut alors proposé de synthétiser un nombre aussi élevé que possible d'analogues de l'Ag 246 afin de dégager des relations existant entre la structure et l'activité dans cette famille de composés. Dans ce qui suit nous allons envisager successivement les voies d'accès que nous avons utilisées pour préparer ces composés, puis les méthodes de triage et les résultats pharmacologiques, et nous concluerons par une discussion portant sur la valeur des modifications apportées.

I - PRINCIPE DES PREPARATIONS

Dans l'ensemble, la plupart des pyridazones-3 substituées sur l'azote en 2 ont été préparées soit par N-alcoylation de la pyridazone-3 au moyen du chlorure d'aminoalcoyle correspondant par chauffage à reflux en présence d'éthylate de sodium (voie A), soit surtout par cyclisation entre un acide β -aroyllactique convenablement substitué et une N-alcoyl amino-alcoylhydrazine suivie d'une déshydratation en milieu acide de l'hydroxypyridazinone obtenue (voie B du tableau IV). Ces deux voies de synthèse ont déjà été illustrées d'une manière détaillée dans le cas de la diméthyl-2,4 phényl-6 pyridazone-3 19.

Les acides β -aroyllactiques nécessaires dans les deux cas ont été obtenus sans difficultés par l'extension à diverses arylcé-

tones de la condensation mise au point pour la synthèse de l'acide α -méthyl β -benzoyllactique (Chapitre I).

Les constantes des acides ainsi obtenus sont rassemblées dans les tableaux XXV et XXVI de la partie expérimentale.

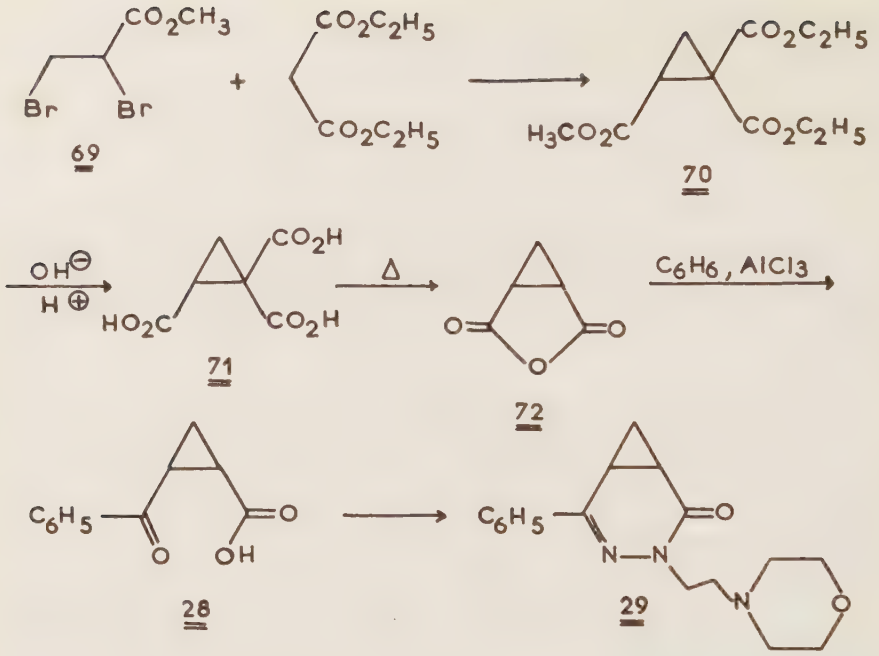
Les chaînes latérales aminoalcoylées soudées en position 2 toutes connues, sont pour la plupart accessibles commercialement. Les N-alcoylaminoalcoylhydrazines que nous avons utilisées sont également décrites dans la littérature. Nous avons cependant mis au point une préparation améliorée de ces composés (I22).

Le N-oxyde de l'Ag 246 a été préparé suivant la méthode utilisée dans la synthèse du N-oxyde de la tropinone par M. et M. POLONOWSKI (I23). Le morpholinamide de l'acide (méthyl-4 phényl-6 pyridazone-3 yl) -2 acétique (Ag 29I) résulte de l'action de la morpholine sur l'ester 5I.

La préparation de certaines pyridazones n'a pas pu se faire par le schéma initial et a nécessité la mise au point de synthèses particulières :

Synthèse du morpholinoéthyl-4 oxo-5 phényl-2 diaza-3,4 bicyclo (4-I-0) heptène-2 29

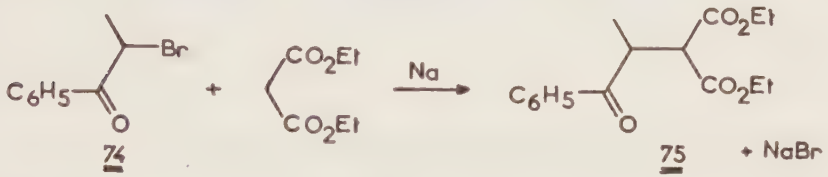
Ce composé a été préparé par action de la morpholinoéthylhydrazine sur l'acide cis benzoyl-I cyclopropane carboxylique 28 préparé selon la méthode de GUTHZEIT et CONRAD (I24) modifiée par MAIER (I25).



Synthèse de la morpholinoéthyl-2 méthyl-5 phényl-6 pyridazone-3 68

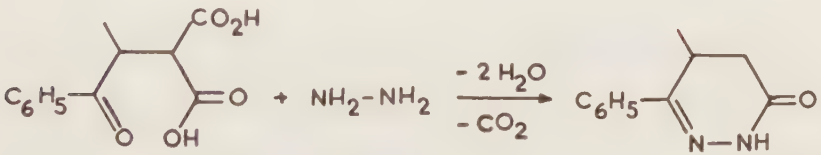
La préparation la plus simple de ce composé consisterait en une cyclisation de la morpholinoéthylhydrazine avec l'acide β -benzoylbutyrique déjà décrit dans la littérature (I3, 44, I26, I27) suivie de la création d'une double liaison en position 4-5 par bromuration et déhydrobromuration. En fait la méthode de OPPENHEIM (44), même améliorée par MAYER et STAMM (I3), basée sur une réaction de Friedel et Crafts entre le benzène et l'anhydride méthylsuccinique est peu rentable, car l'acide β -benzoylbutyrique formé est le produit secondaire. La synthèse plus avantageuse proposée par PUTERBAUGH et READSHAW (I26) où l'acide γ -cétonique est obtenu par carboxyméthylation des cétones, n'a pu être reproduite, même après plusieurs essais. C'est finalement une variante de la méthode de COCKER et coll. (I27) que nous avons retenue. Bien que plus

longue, cette synthèse est mieux adaptée à l'échelle préparative. A partir de la bromopropiophénone décrite par TSATSAS (I28) nous avons préparé, par action du malonate d'éthyle sodé , le diester 75 (I27).



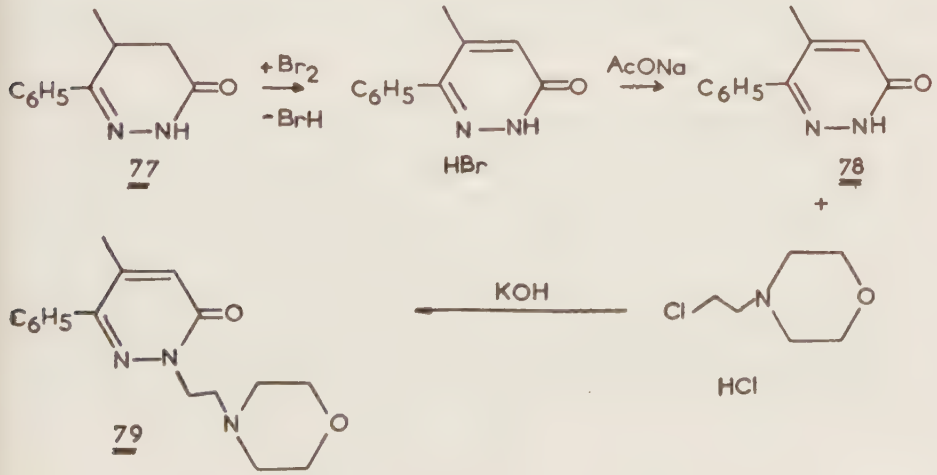
74 75

La saponification de ce diester, suivie d'un traitement acide conduit au diacide correspondant 76, déjà connu (I27), que l'on cyclise avec l'hydrazine.



76 77

La pyridazinone 77 obtenue est traitée par le brome dans l'acide acétique, puis par l'acétate de sodium anhydre. Il se forme ainsi la pyridazone 78 qu'il suffit de substituer sur l'azote.



77 78 79

L'ensemble des pyridazones obtenues soit par la méthode générale, soit par l'une des deux méthodes citées ci-dessus, a été groupé dans les tableaux XXVIII à XXXIIIde la partie expérimentale, qui rassemblent les constantes physiques, les valeurs de l'analyse centésimale et les solvants de recristallisation pour chacun des corps envisagés.

II - METHODES DE TRIAGE ET RESULTATS PHARMACOLOGIQUES *

Pour l'évaluation pharmacologique, les produits ont été utilisés sous forme de solutions aqueuses du chlorhydrate. Les composés Ag 250 et Ag 27I, insolubles dans ces conditions, ont été utilisés sous forme de suspension dans une solution aqueuse de carbométhoxycellulose ("Blanose") à 0,25 p. I00 p.v.

L'ensemble des résultats pharmacologiques est groupé dans les tableaux XII et XXIII. Les composés dont le numéro code commence par un 3 (349, 350, etc...) ont été synthétisés par les services de recherche de la Société SEPIC par des méthodes analogues aux nôtres. Nous les avons fait figurer dans la partie pharmacologique de ce travail car ils complètent ceux que nous avons préparés nous-même et permettent une meilleure étude sur les relations qui existent entre la structure et l'activité.

I) L'action sur les organes isolés se trouve schématisée dans les trois premières colonnes des tableaux de pharmacologie et peut être interprétée comme suit :

La première colonne traite de l'action générale du produit, c'est-à-dire de l'action du produit mis en contact avec un intestin isolé sans aucune autre drogue ; lorsque la flèche est dirigée vers le bas, cela signifie une certaine activité de relaxation, vers le haut, au contraire, elle signifie une activité plus ou moins contracturante ; deux flèches impliquent une activité diphasique de plus ou

---

* Les essais pharmacologiques ont été effectués par Mlle J.SABATIER que nous remercions ici pour son efficace collaboration.

moins grande amplitude.

La deuxième colonne porte "Atro" (abréviation d' "atropinique"). Cela ne veut pas dire que le produit soit atropinique, mais plus grossièrement qu'il inhibe, partiellement du moins, l'action de l'acétylcholine sur un intestin isolé. Cette activité est donnée par une ou plusieurs croix selon l'intensité de l'inhibition de l'acétylcholine.

La troisième colonne porte l'abréviation "Papa." qui signifie, activité disons de type "papavérinique" ; en fait cela signifie que le produit inhibe la contraction provoquée par le chlorure de baryum.

2) L'effet analgésique a été évalué.

a) par la réduction du nombre des étirements ou torsions provoqués chez la souris par injection intrapéritonéale de paraquinone selon la technique décrite par SIEGMUND et coll. (I29). Les résultats obtenus sont portés dans la colonne 4 sous la mention "Analgésie W." (de l'anglais "Writing test").

b) selon la technique de BASSAT et coll. (I30). Cette méthode consiste à déterminer le temps au bout duquel une souris, enfermée dans un cornet et dont on plonge la queue dans une eau portée à 58° C, est animée de violentes agitations caudales. Cet effet de thermoanalgésie est reporté dans la colonne 5 sous la rubrique "Analgésie Th.".

Pour les deux déterminations citées ci-dessus les doses administrées ont été fixées à I/5ème de la DL_{50}. On a donné arbitrairement la note 5 à l'activité observée pour l'Ag 246, les autres cotations ont été établies en fonction de ce premier résultat.

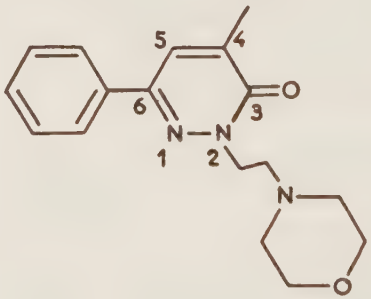
3) La toxicité aiguë de tous ces produits est mesurée par la DL_{50} (colonne 6) qui est toujours exprimée en mg/kg chez la souris par voie intrapéritonéale, sauf lorsqu'il est signalé que l'administration a eu lieu per os ou encore lorsque le produit est insoluble.

4) L'activité générale figure très succinctement dans la dernière colonne où est observé le comportement des divers animaux aux alentours de la DL_{50}, confirmé par l'observation au I/5ème de la DL_{50}.

Le 246 étant considéré comme sédatif, tout ce qui est indiqué avec des croix +, signifie un taux plus ou moins élevé de sédation ; ± signifie pas d'action nette ; zéro signifie aucune action. Lorsque l'activité est dans le sens de l'excitation, cela est écrit en clair.

III - DISCUSSION

Les variations que nous avons apportées au prototype qu'est l'Ag 246 peuvent être classées en quatre grands groupes selon leur point d'impact :



Ag 246 : morpholinoéthyl-2 méthyl-4 phényl-6 pyridazone-3

1 Modifications portant sur la longueur et la nature de la chaîne latérale aminoalcoylée
2 Modifications par greffage ou suppression de substituants carbonés au niveau des atomes 4 et 5
3 Substitutions variées sur le noyau phényle
4 Suppression de la double liaison 4-5

1) MODIFICATIONS PORTANT SUR LA LONGUEUR ET LA NATURE DE LA CHAINE LATERALE AMINOALCOYLEE

La distance idéale entre les deux atomes d'azote semble être celle obtenue par insertion de deux atomes de carbone (tableau XII). En effet le dérivé morpholinométhyl (Ag 250) aussi bien que morpholinopropyl (Ag 263) sont pratiquement inactifs du point de vue analgésique.

L'introduction dans la chaîne en C_2 d'une ramification (SEP 364) entraîne une certaine baisse de l'activité.

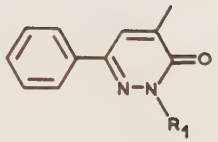
Nous avons alors maintenu constante la longueur (C_2) de la chaîne latérale en faisant varier les substituants portés par l'azote tertiaire (tableau XIII). Les composés N-diméthyl, N-diéthyl, N-diisopropyl, pyrrolidino, pipéridino et N-méthyl-pipérazino ainsi synthétisés se sont révélés être tous à la fois plus toxiques (DL_{50} entre 100 et 175 mg/kg contre 475 mg/kg pour l'Ag 246) et pratiquement dénués d'activité.

Une comparaison détaillée des trois analogues diméthylamino (Ag 247) diéthylamino (Ag 249) et pipéridino (Ag 248) avec l'Ag 246 (morpholino) a d'ailleurs été publiée par LABORIT (131) et a conduit aux remarques générales suivantes :

- En pharmacologie l'action antinicotinique est fréquemment le fait de corps possédant une ou des fonctions éthyl-aminées (procaïne, caramiphène, diparcol, etc...)

- La fonction antimuscarinique est le plus souvent le fait de molécules possédant une ou plusieurs fonctions méthyl-aminées

- Les chimistes ont parfois tendance à ne considérer que l'effet solubilisant de ces chaînes latérales et à les choisir en dehors de tout critère pharmacologique, or le simple passage d'un substituant sur l'azote à son homologue peut entièrement modifier son aspect pharmacologique.



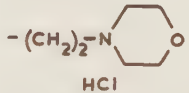
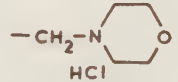
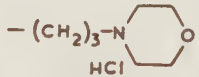
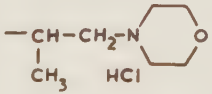
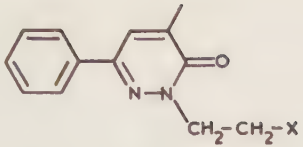
R_I	CODE	Organes isolés			Analgésie		DL 50	ACTIVITE GENERALE
		Act. Géné	Atro.	Papa.	W.	Th.		
	Ag 246	↓↑	+	±	5	5	IP souris 475 PO I,3 g	ANALGESIE, SOMMEIL DECUBITUS, RAIDEUR (SS VERITABLE CATATONIE) CHEMINEE + TRACTION + ROTAROD + BARBIT.+ +++
	Ag 250	insoluble			0	0	800	±
	Ag 263	↑↓	+	0	3	0	245	0 AGRESSIVITE
	SEP.364	↓	+	±	4	2,5	I85	SOURIS 0 CONVULSIONS RATS ±

Tableau XII : Variation dans la longueur et la ramification de la chaine latérale



X		Organes isolés			Analgésie		DL 50	ACTIVITE GENERALE
		Act. Géné.	Atro.	Papa.	W	Th.		
$-N(CH_3)_2$, HCl	Ag 247		++	-	0	0	I40	PLUTOT CONVULSIVANT
$-N(C_2H_5)_2$, HCl	Ag 249		+	-	I	-	I70	TRANQUILISANT
$-N-(CH(CH_3)_2)_2$, HCl	SEP. 367		±	+	0	0	I60	CONVULSIVANT CATATONIE
$-N$ (pyrrolidine), HCl	SEP. 354		++	±	0	I	I45	CONVULSIVANT AGRESSIVITE +
$-N$ (pipéridine), HCl	Ag 248		+++	-	0	-	I75	CONVULSIVANT
$-N$ (4-méthylpipérazine), HCl	Ag 266	0	+	0	0	I,5	I08	0

Tableau XIII : Variations dans la nature de l'amine

Des variations plus importantes au niveau de la chaîne latérale sont résumées dans le tableau XIV : lorsqu'on réalise à la fois l'allongement de la chaîne latérale ($C_2 \longrightarrow C_3$) et le remplacement du groupement morpholino par le groupement diméthylamino (SEP 368) l'on aperçoit une accentuation du pouvoir convulsivant déjà observé pour le composé diméthylaminoéthyl (Ag 247) et aucune activité analgésique ne se manifeste.

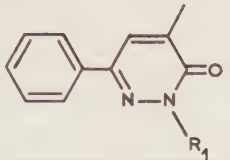
Le N-oxyde (soluble dans l'eau) ainsi que l'iodo-méthylate ne gardent une certaine activité que vis-à-vis des douleurs périphériques (test du tortillement), mais sont sant doute trop polaires pour atteindre efficacement le système nerveux central. Notons également que le N-oxyde est, contrairement à l'habitude, plus toxique que la base correspondante.

Dans le tableau IX nous avons aussi fait figurer la (N-méthylpipéridino)-2 méthyl-4 phényl-6 pyridazone-3 décrite par JUCKER et SUESS (28, I32). Ce composé est en effet très voisin des nôtres et possède également une certaine activité analgésique.

2) MODIFICATIONS PAR GREFFAGE OU SUPPRESSION DE SUBSTITUANTS CARBONES AU NIVEAU DES ATOMES 4 et 5

Le groupement méthyle en position 4 est normalement présent dans toutes les pyridazones préparées au départ d'acides β-aroyllactiques provenant de condensations avec l'acide pyruvique. Afin de savoir s'il est nécessaire à l'action nous avons synthétisé le dérivé 4-nor 26 de l'Ag 246 déjà décrit par LESPAGNOL et DEPREY (67). Ce composé est inactif (tableau XV).

De même le déplacement du méthyle de la position 4 à la position 5 ou le greffage d'un deuxième groupement méthyle (dérivé diméthylé-4,5) conduisent à des composés inactifs en tant qu'analgésiques. Notons cependant que l'introduction d'un substituant aliphatique en position 5 semble accompagnée de l'apparition d'une activité sédative voire hypnotique (Ag 273, Ag 257, Ag 279).



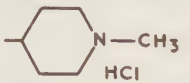
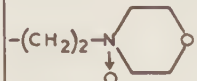
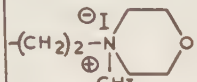
R_I	CODE	Organes isolés			Analgésie		DL 50	ACTIVITE GENERALE
		Act. Géné.	Atro.	Papa.	W	Th.		
$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$ HCl	SEP.368	↗↘	+ 0	0	0	0	I33	CONVULSIVANT CATATONIE
$-(CH_2)_2-\overset{\oplus}{N}(CH_3)_3$ $I^{\ominus}$	Ag 26I	↗	-	-	3	0	36	CONVULSIVANT
	"JUCKER" SUESS (I32,28)	↘	++	+	0	3	78	AGRESSIVITE
	Ag 28I	↗	0	0	3	0	I50	-
	Ag 265	INSOLUBLE			-	-	950 p. os	ACTIVITE EXCITABILITE CONSERVEE PAS ANALGESIQUE
	Ag 29I	INSOLUBLE			3	4	2 400 mg/kg p. os	PLUTOT SEDATIF AGRESSEUR RESPIRATION AU I/5 de la DL_{50}

Tableau XIV : Variations dans la longueur et la nature de la chaîne latérale

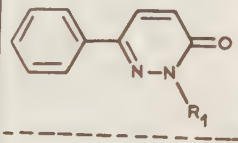
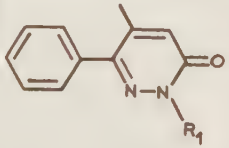
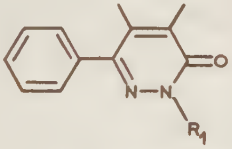
	CODE	Organes isolés			Analgésie		DL 50	ACTIVITE GENERALE
		Act. Géné.	Atro.	Papa.	W.	Th.		
	"DEPREY" LESPA-GNOL (67)	↘	+	+	0	I	I,06g	0
	Ag 273	0	0	0	0	0	480	SOMMEIL MAIS PAS D'ACTION ANALGESIQUE
	Ag 257	↘↗	+	+	0	0	370	+

Tableau XV : Modifications au niveau des carbones 4 et 5

La cyclopropanopyridazinone Ag 274 (tableau XVI) peut être considérée, dans une certaine mesure, comme un intermédiaire entre l'Ag 246 (4 - CH_3) et l'Ag 273 (5 - CH_3). Effectivement son activité pharmacologique se place entre celle de ces deux corps.

La pyridazone tricyclique Ag 279 est un peu plus active que la benzopyridazone Ag 271, mais aucun de ces composés n'atteint l'activité de l'Ag 246.

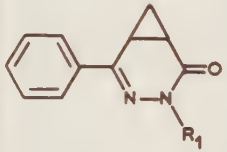
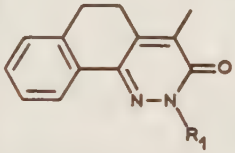
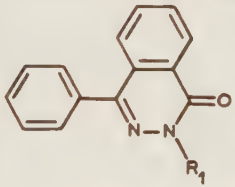
L'allongement du groupement méthyle en 4 en dérivé éthyl-4, propyl-4, isopropyl-4 et butyl-4 donne toujours des composés assez actifs et ceci à des doses pondéralement moins élevées (tableau XVII). Il est curieux de constater, par ailleurs, que pour le dérivé éthyl-4 la variation de la nature des chaînes latérales n'influe pratiquement pas sur l'activité analgésique, alors qu'elle annulait totalement cette activité en série méthyl-4 (tableau XVIII).

3) SUBSTITUTIONS VARIEES SUR LE NOYAU PHENYLE

L'introduction de substituants sur le noyau phényle peut avoir plusieurs conséquences sur le mode d'action d'un composé donné :

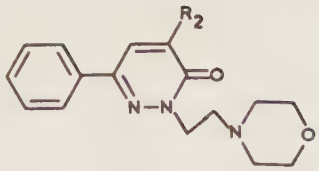
- Le groupement substituant peut simplement jouer un rôle passif et occuper une certaine place dans l'espace, permettant par exemple une meilleure insertion de la molécule active dans le site enzymatique.

- La lipo- ou l'hydrosolubilité peuvent être modifiées, donc la répartition du médicament entre les différents tissus pourra l'être également.

	CODE	Organes isolés			Analgésie		DL 50	ACTIVITE GENERALE
		Act. Géné.	Atro.	Papa.	W.	Th.		
	Ag 274	Diminution du tonus	0	0	3	2,5	550	+
	Ag 279	↘	±	0	4	3,5	500	+ +
	Ag 27I	INSOLUBLE			I	5	675	±

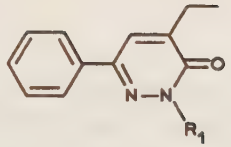
R_I = - CH_2 - CH_2 - N⟨ ⟩O , HCl

Tableau XVI : Modifications au niveau des carbones 4 et 5



R_2	CODE	Organes isolés			Analgésie		DL 50	ACTIVITE GENERALE
		Act. Géné.	Atro.	Papa.	W.	Th.		
$-CH_2-CH_3$	SEP. 329	↘	++	+	3	I	240	+ +
$-CH(CH_3)_2$	SEP. 350	↗↘	++	++	3 I.P 3 P.os	4	275	+ + INJECTION DOULOUREUSE
$-(CH_2)_2-CH_3$	SEP. 352	↘	++	++	3 I.P 0 P.os	2,5 I.P. 2 P. os	220	+ + APRES DEBUT AGITE INJECTION DOULOUREUSE
$-(CH_2)_3-CH_3$	SEP. 349	↗↘	++	++	4 I.P 3,5 P.os	3	I62	+ (+)

Tableau XVII : Variations dans la longueur de la chaîne alcoylée en position 4



R_I	CODE	Organes isolés			Analgésie		DL 50	ACTIVITE GENERALE
		Act. Géné.	Atro.	Papa.	W.	Th.		
$-(CH_2)_2-N(CH_3)(CH_3)\cdot HCl$	SEP.365	↗	±	0	4 I.P 4 P. os	0 I.P 0 P. os	II8	UN PEU CONVULSIVANT CHEZ LA SOURIS ET ± CHEZ LE RAT
$-(CH_2)_2-N(C_2H_5)(C_2H_5)\cdot HCl$	SEP.357	↗↘	+	±	3 I.P 4 P. os	0	I38	BIPHASIQUE CONVULSIONS PUIS CALME CATATONIE RATS = ±
$-(CH_2)_2-N$ (pyrrolidine)$\cdot HCl$	SEP.356	↘	+	+	3 I.P 3 P. os	I	I20	ACTIVITE GENERALE BIPHASIQUE. CONVULSIVANT PUIS SEDATIF
$-CH(CH_3)-CH_2-N$ (morpholine)$\cdot HCl$	SEP.363	↗	0	0	2 I.P 2 P. os	3 I.P 0 P. os	I28	+ INJECTION DOULOUREUSE

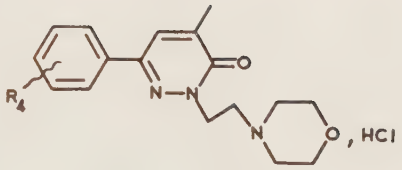
Tableau XVIII : Variations dans la ramification et la nature de la chaine aminoalcoylée lorsque la chaine alcoylée en 4 est en C_2.

- L'effet donneur ou attracteur d'électrons peut modifier la répartition des charges dans la molécule, ce qui pourra entraîner une altération de l'activité pharmacologique.

- L'introduction de certains groupements peut faciliter la métabolisation et la détoxication du médicament. Ainsi un groupement OH en para épargne l'hydroxylation au niveau des microsomes hépatiques et constitue un point d'ancrage pour une conjugaison (I33). Le groupement $O-CH_3$ est également un point d'attaque préférentiel, facile à transformer en OH phénolique conjugable. Le groupement $C_6H_5-CH_3$ peut s'oxyder en C_6H_5-COOH plus hydrosoluble (I34).

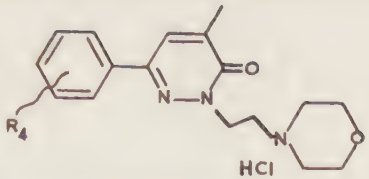
Les tableaux XIX à XXII illustrent les résultats obtenus lors des substitutions sur le noyau phényle. On se rend ainsi compte que le greffage d'un groupement méthyle, donneur d'électrons (tableau XIX)diminue l'activité analgésique par rapport à l'Ag 246 dans l'ordre m > o > p. Contrairement à notre attente, aucune détoxication n'est constatée puisque l'on retrouve des DL_{50} du même ordre de grandeur que celles de l'Ag 246.

L'introduction d'atomes d'halogènes (tableau XX) entraîne également une diminution de l'activité pour les dérivés ortho et para, mais nous retrouvons une activité pratiquement égale à celle de l'Ag 246 pour les composés m-chloro (Ag 268) ou m-bromo (Ag 278). Dans le cas du composé m-chloro cette action s'exerce d'ailleurs pour des doses pondérales moindres - rappelons que les essais d'activité analgésique ont lieu systématiquement avec une dose égale à I/5ème de la DL_{50} - que celles de l'Ag 246. Une étude plus détaillée de l'Ag 268,par d'autres essais pharmacologiques,a cependant montré qu'il était inférieur, tant par son pouvoir analgésique que pour ses propriétés générales, à l'Ag 246.



R_4	CODE	Organes isolés			Analgésie		DL 50	ACTIVITE GENERALE
		Act. Géné.	Atro.	Papa.	W.	Th.		
o-CH_3	Ag 269	↘	±	0	3	2,5	345	++
m-CH_3	Ag 264	↗↘	++	+	2	5	458	++ UN PEU DE CATATONIE
p-CH_3	Ag 255	↗↘	+	±	3	0	4I5	±

Tableau XIX : Variations dans la position du substituant méthyle



R_4	CODE	Organes isolés			Analgésie		DL 50	ACTIVITE GENERALE
		Act. Géné.	Atro.	Papa.	W.	Th.		
p-Cl	Ag 260*	↗↘	- +	±	3	3,5	210	CONVULSIVANT
m-Cl	Ag 267	↘	+	0	2	2	320	+
o-Cl	Ag 268	↘	+	±	5 I.P 5 P. os	5	300	+ UN PEU DE CATATONIE CHEZ LA SOURIS
p-Cl	Ag 259	↗	+	±	4	0	220	++
m-Br	Ag 278	↘	+	++	4,5	4,5	455	++
p-Br	Ag 275	↘	+	+ à forte dose	5	3 I.P I P. os	355	+

*Pour l'Ag 260 R_I = CH_2-CH_2- N(CH_3)(CH_3), HCl au lieu de CH_2-CH_2-N(morpholine), HCl

Tableau XX : Variations dans la position des substituants halogénés

On retrouve encore l'influence favorable de la méta-substitution dans le cas des dérivés méthoxylés (tableau XXI). Elle semble moins nette pour le dérivé m-éthoxylé (Ag 280).

L'introduction dans la molécule d'un groupement OH libre (tableau XXII) provoque une nette diminution de l'activité. Elle fait apparaître le pouvoir convulsivant pour les composés m- et p- substitués. Notons qu'habituellement les propriétés convulsivantes ne se sont manifestées que dans le cas des chaînes latérales N-méthylées. Elles semblent bien dues ici à la présence de l'OH phénolique dont on a reconnu justement ce type d'activité. Le pouvoir détoxicant de la p-hydroxylation est certain puisque la DL_{50} passe de 475 mg/kg à 930 mg/kg.

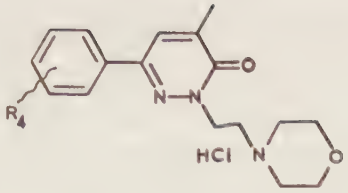
4) SUPPRESSION DE LA DOUBLE LIAISON EN 4-5

La suppression de la double liaison en 4-5 conduit à une baisse de l'activité (tableau XXIII, composé Ag 277) qui est partiellement compensée par l'introduction d'un OH alcoolique en position 4 (Ag 262). Cette dernière variation qui résulte d'une cyclisation des acides β -aroyllactiques avec la morpholinoéthylhydrazine sans déshydratation ultérieure, semble donner naissance à des produits plus fragiles lorsqu'ils sont administrés per os.

CONCLUSION

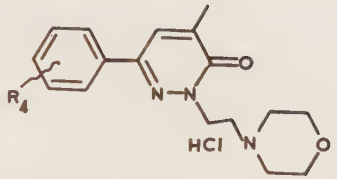
Au total une cinquantaine d'analogues de l'Ag 246 ont été synthétisés. Tous ces dérivés sont caractérisés par le fait que des variations relativement minimes (variations dues à l'homologie, à la substitution du noyau phényle, à la suppression de la double liaison 4-5) ont été apportées à la molécule de départ, sans que jamais l'intégrité de la structure "phényl-6 pyridazone-3" soit altérée.

Ces modifications ont pourtant amené des perturbations importantes de l'activité pharmacologique, toutes dans le sens d'un affaiblissement de cette dernière. Il semble donc que la structure de l'Ag 246 soit relativement spécifique et que le hasard a voulu que dans cette série le composé le plus actif ait été synthétisé le premier.



R_4	CODE	Organes isolés			Analgésie		DL 50	ACTIVITE GENERALE
		Act. Géné.	Atro.	Papa.	W.	Th.		
o-OCH_3	Ag 258	↘	+	+	2	0	295	+
m-OCH_3	Ag 270	↗	+	±	4	4	440	+
p-OCH_3	Ag 254	↘	-	-	2	0	450	+
m-OC_2H_5	Ag 280	↘	-	0	0 I	5 I	340	±

Tableau XXI : Variations dans la position de substituants "alkoxy"



R_4	CODE	Organes isolés			Analgésie		DL 50	ACTIVITE GENERALE
		Act. Géné.	Atro.	Papa.	W.	Th.		
o - OH	Ag 276	↘	0	0	I	I,5	355	+
m - OH	Ag 272	0	0	0	2 I.P 3 P. os	0 0	430	CONVULSIVANT
p - OH	Ag 252	↗	-	-	3	2	930	ACTIVITE GENERALE BIPHASIQUE CONVULSIVANT PUIS SEDATIF
p - OH	Ag 256 *	↘↗	-	-	0	0	330	CONVULSIVANT

* Pour l'Ag 256 $R_I = CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$, HCl au lieu de CH_2-CH_2-N(morpholine) , HCl

Tableau XXII : Variations dans la position du substituant "hydroxy"

$R_I = CH_2 - CH_2 - N\langle O \rangle$, HCl

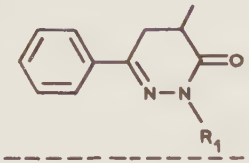
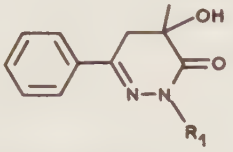
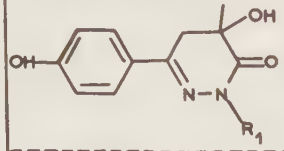
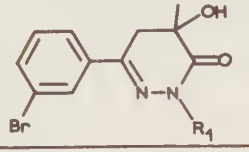
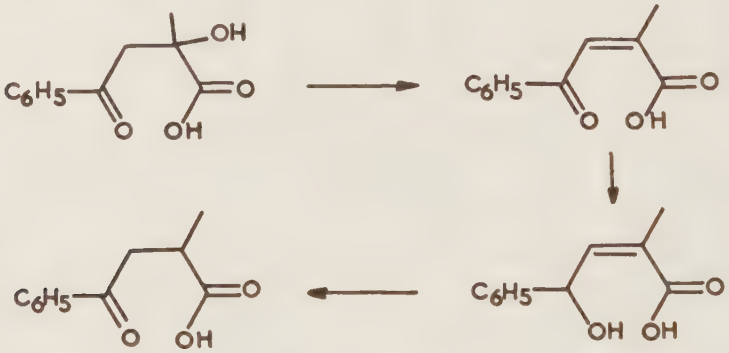
	CODE	Organes isolés			Analgésie		DL 50	
		Act. Géné.	Atro.	Papa.	W.	Th.		
	Ag 277	0	+	0	5	2	480	++
	Ag 262	↘	+	+	4 I.P I P. os	4	550	++
	Ag 253	↘	0 +	0 +	0 I.P 2 P. os	3	930	+
	Ag 293	↘	+	+	3	0	425	SOMMEIL SEDATIF

Tableau XXIII : Passage à des pyridazinones-3

CONCLUSION

Nous avons cherché, au début de ce travail, à mettre en relief les propriétés de l'acide α -méthyl β -benzoyllactique préparé initialement par CHAKER. Cet acide s'est prêté à toute une série de réactions et parmi celles-ci la plus intéressante est certainement la transposition en acide α -méthyl β-benzoyl propionique réalisée suivant la séquence ci-dessous.

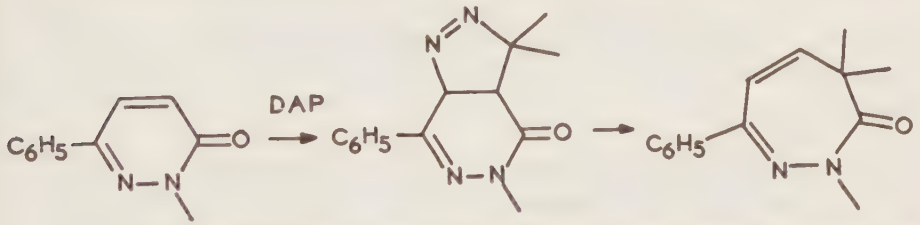


La réduction au BH_4K de l'acide α -méthyl β -benzoyllactique en méthyl-2 hydroxy-2 phényl-4 butanolide mérite également d'être mentionnée car la présence de deux carbones asymétriques sur ce corps nous a permis de séparer et d'identifier grâce à la spectrométrie de RMN chacun des deux diastéréoisomères.

Le but essentiel de ce travail étant l'étude des propriétés chimiques des pyridazones-3, il nous a semblé utile au préalable de montrer tout l'intérêt présenté par l'acide α-méthyl β -benzoyllactique pour la synthèse de ces hétérocycles. En effet cet acide γ-cétonique α -hydroxylé se cyclise avec des hydrazines simples ou préalablement alcoylées pour donner des hydroxy-pyridazinones faciles à déshydrater grâce à la présence d'un groupement alcool tertiaire. Cette méthode de synthèse de pyridazone complète avantageusement celles qui sont décrites dans la littérature chimique. On prouve par l'étude spectrale et par l'étude chimique que les pyridazones et les dihydro-4,5 pyridazones existent essentiellement sous la forme lactame.

Disposant de pyridazones variées, nous abordons au cours du chapitre III l'étude de la réactivité de cet hétérocycle.

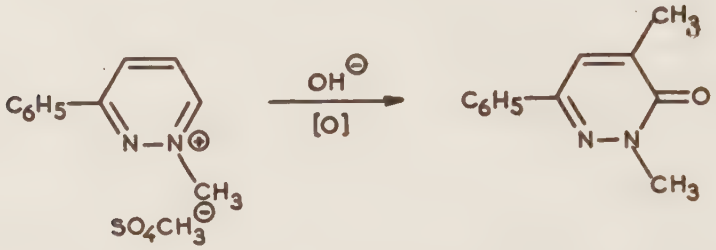
Les agents nucléophiles puissants tels que les hydrures mixtes, le méthylure de diméthylsulfoxonium, les carbanions dérivant d'α-haloesters, attaquent les pyridazones-3 au niveau de la double liaison 4-5. On démontre ainsi la faible aromaticité de ces composés. Le diazo-2 propane (DAP) s'additionne sur les oléfines électrophiles généralement dans le sens de Michael. Dans le cas des pyridazones, le diazo-2 propane conduit par une addition I-3 dipolaire, à des pyrazolines isolables, confirmant la nature électrophile de la double liaison éthylénique. Celle-ci est en effet appauvrie par la présence de deux groupements électro-attracteurs en α, le groupement imino et le groupement carbonyle. L'action du diazo-2 propane sur la méthyl-2 phényl-6 pyridazone-3 nous a permis en outre de réaliser la première synthèse d'une diazépine-I,2 one-3 grâce à une intéressante extension de cycle.



Par décomposition de la pyrazoline, nous avons également obtenu la méthyl-2 isopropyl -4 pyridazone-3 ce qui démontre sans ambiguité le sens de l'addition du diazo-2 propane sur la méthyl-2 phényl-6 pyridazone-3. Le groupement imino possède donc un caractère électro-attracteur supérieur à celui du groupement carbonyle et la répartition des charges dans le noyau de la pyridazone est la suivante :

Nous confirmons ainsi cette polarisation des charges déjà proposée pour expliquer le sens de l'addition des réactifs de Grignard sur des aryl-6 pyridazones-3.

Nous avons pu également confirmer la mobilité de l'hydrogène porté par l'azote-2 grâce à la synthèse des dérivés N-alcoylés divers, tels que les bases de Mannich et les tétrahydropyranylpyridazones. Nous avons pu enfin montrer l'intérêt de la méthyl-4 phényl-6 pyridazone-3 (MPP) pour l'obtention de nombreux dérivés pyridaziniques. Une nouvelle réaction de passage des pyridazines aux pyridazones a été effectuée.



Nous espérons ainsi avoir contribué à une meilleure connaissance de la réactivité chimique des pyridazones-3 et avoir été utile à ceux qui s'intéressent plus particulièrement à la chimie hétérocyclique.

La quatrième partie de ce travail nous a fait aborder les problèmes de chimie pharmaceutique. Elle est consacrée à l'étude pharmacologique d'une série de pyridazones-3 (une cinquantaine) analogues de la morpholino-éthyl-2 méthyl-4 phényl-6 pyridazone-3 (ou Ag 246) douée de propriétés analgésiques. Les variations structurales réalisées sur ces composés ont modifié leurs actions et nous ont permis de dégager quelques relations existant entre la structure et l'activité dans cette famille. Ces variations n'ont malheureusement pas conduit à la synthèse de substances physiologiquement plus actives que l'Ag 246.

PARTIE EXPERIMENTALE

Indications générales

Les spectres infrarouges ont été mesurés sur un appareil Beckman IR-5 A (prisme NaCl). L'appareil a été chaque fois préalablement étalonné à l'aide d'un film de polystyrène.

Les spectres ultraviolets ont été déterminés avec un spectrophotomètre Beckman DB.

Les spectres de RMN ont été mesurés à 60 MHz sur un appareil Varian A-60, le tétraméthylsilane (TMS) étant pris comme référence interne.

Les points de fusion, (sauf indication contraire) ont été déterminés en tube capillaire sur un appareil Gallenkamp et n'ont pas été corrigés.

Les indices de réfraction ont été mesurés à l'aide d'un réfractomètre universel OPL.

Les microanalyses ont été effectuées au laboratoire de Chimie Organique de la Faculté de Pharmacie de Strasbourg et par le Service Central de Microanalyse du C.N.R.S. à Strasbourg.

Les chromatographies en couches minces (0,25 mm) ont été réalisées avec du Kieselgel HF 254 Merckpuis sur des plaques prêtes à l'emploi "Merck Fertigplatten 254".

La détermination des poids moléculaires a été faite par ébullioscopie dans l'acétone avec un "semi-micro ebulliometer MW I20" Gallenkamp.

CHAPITRE I

CONDENSATIONS ENTRE L'ACETOPHENONE ET L'ACIDE PYRUVIQUE

I - PREPARATIONS ET PROPRIETES DE L'ACIDE α-METHYL β-BENZOYLLACTIQUE

1) CONDENSATION EN MILIEU ALCALIN

Préparation de l'acide α-méthyl β-benzoyllactique I

Dans une fiole conique de 2 litres, introduire 88 g (69,5 ml, I mole) d'acide pyruvique. Neutraliser en présence de phénolphtaléine par une solution aqueuse de KOH à 20% (environ 340 ml) en agitant et en refroidissant. Après neutralisation, ajouter 360 g (348 ml, 3 moles) d'acétophénone, puis une solution de 70 g de KOH dans I litre de méthanol. Dans ces conditions, le mélange réactionnel est homogène. Abandonner 48 heures à la température ambiante.

Après ce temps neutraliser exactement par de l'acide sulfurique IO N (environ IIO ml) en présence de phénolphtaléine et en refroidissant. Evaporer le méthanol sous vide de la trompe à eau et acidifier la solution restante par SO_4H_2 IO N. Ajouter de l'eau en quantité suffisante pour dissoudre le SO_4K_2 formé. Extraire par trois portions d'éther en utilisant au total 600 - 800 ml. La couche éthérée est lavée par deux fractions de IOO ml d'eau, puis extraite par 500 ml de CO_3HK à IO%. La fraction bicarbonatée est lavée par un peu d'éther. Traiter la couche bicarbonatée par environ I50 ml de SO_4H_2 IO N ; l'acide attendu cristallise. Filtrer et laver par un peu d'oxyde d'isopropyle. On obtient 77 g d'acide sous forme de cristaux blancs nacrés, soit un rendement de 37%. (Les rendements au cours des différentes préparations ont varié de 23 à 47%). L'acide recristallisé dans le benzène présente les caractéristiques suivantes :

M = 208, 2I F = I30°

Analyse : $C_{II}H_{I2}O_4$, Calc.% C 63,45 H 5,8I

Tr. % 63,48 6,03

B- En milieu acide - Préparation des acides 3 et 4

Porter à reflux pendant I2 heures, 44 g (35 ml, 0,5 mole) d'acide pyruvique et 60 g (58 ml, 0,5 mole) d'acétophénone. Laisser reposer plusieurs jours jusqu'à formation d'une masse cristalline. Filtrer, laver par un peu d'oxyde d'isopropyle. Recristalliser dans l'alcool absolu (environ 20 ml). Rendement : 3 g. La structure assignée à ce produit dans la partie théorique est celle de l'acide α-méthylène β-benzoylpropionique 4.

M = I90,I9 F = I54° Litt.(I2) = I55°

Masse moléculaire trouvée par dosage (I93), par ébullioscopie dans l'acétone (I95).

Analyse : $C_{II}H_{I0}O_3$, Calc. % C 69,46 H 5,30
Tr. % 69,38 5,28

IR (KBr) ν(CO) acide I 690 cm^{-I}
ν(CO) cétone I 675 cm^{-I}
ν(C = C) I 625 cm^{-I}

RMN ($DMSOd_6$) I singulet d'intensité 2 à 4,I2 ppm
2 singulets d'intensité I à 5,82 et 6,34 ppm J = I,5 Hz

Le filtrat précédent est dissous dans l'éther et les acides organiques sont extraits de la façon habituelle (CO_3HK à I0%, acidification, extraction, évaporation). Le résidu semi-cristallin obtenu après lavage à l'oxyde d'isopropyle et deux recristallisations dans l'eau (Rdt = 2 g), présente les caractéristiques suivantes :

M = I90,I9 F = II0°

Ce produit coloré en jaune a été identifié avec l'acide α-méthyl β-benzoylacrylique 3, résultant de la déshydratation acétochlorhydrique de 4. Les spectres IR, les F et F mixtes, les Rf en chromatographie sur plaques sont absolument identiques.

CCM (AcOEt - Hex - AcOH, 2 : I : 0,I) : une seule tache Rf = 0,5
UV (Ethanol) λ max. = 240 nm log. ε = 4,II
IR (KBr) ν(OH) 3 400 cm^{-I}
ν(C = O) acide I 725 cm^{-I}
ν(C = O) cétone I 665 cm^{-I}
$\delta(CH_3)$ I 450 cm^{-I}

RMN ($CDCl_3$) CH_3 sur C - OH I,52 ppm (3 H, s)
CH_2 en α du C asymétrique 3,5 ppm (2 H, q, J = I8 Hz)
OH 5,45 ppm (I H, s)

2) CONDENSATION THERMIQUE

A- En milieu neutre - Préparation de l' α-méthyl β-benzoyl-lactate d'éthyle 2

Dans un ballon de 250 ml, introduire 58 g (55 ml, 0,5 mole) de pyruvate d'éthyle et I20 g (II6 ml, I mole) d'acétophénone. Porter le mélange à reflux pendant 32 heures, après ce temps distiller sous vide de la trompe à eau, puis du moteur.
Rdt : (35,6%) 42 g

M = 208,2I $E_{0,5}$ = I30 - I32°
$n_D^{23,2}$ = I,5II5 $d_{23,2}$ = I,I323

RM calc. : 6I,90 tr. : 62,55

IR ($CHCl_3$) ν(OH) 3 550 cm^{-I}
ν(C = O) ester I 730 cm^{-I}
ν(C = O) cétone I 680 cm^{-I}
$\delta(CH_3)$ I 450 cm^{-I}

RMN ($CDCl_3$)

Quartet d'intensité I. 3.3.I. à 4,3 ppm - CH_2 - couplé avec CH_3
J = 7 cps
Triplet d'intensité I.2.I. pour CH_3 J = 7 Hz
Singulet C - CH_3 à I,52 ppm
Quartet - CH_2 - en α du C asymétrique centré à 3,5 ppm

II - ETUDE DES SYSTEMES LACTONIQUES DERIVANT DE L'ACIDE α-METHYL β-BENZOYLLACTIQUE I

1) REDUCTION AU BH_4K DE L'ACIDE-CETOL I EN α-HYDROXY α-METHYL γ-PHENYL BUTANOLIDE 5

Dans une fiole conique de I litre, introduire I7 g (0,08 mole) d'acide α-hydroxy α-méthyl β-benzoylpropionique I, dans 70 ml d'eau distillée. Solubiliser l'acide par neutralisation avec de la soude N. Ajouter par petites fractions et en refroidissant au bain de glace 3,4 g de BH_4K. Laisser reposer 24 heures à la température ambiante. Acidifier par 60 ml H_2SO_4 I0 N. Le précipité blanc formé est extrait à l'éther. L'éther est lavé avec une solution de CO_3HK à I0%. La solution bicarbonatée est réacidifiée par H_2SO_4 I0 N jusqu'à formation d'un précipité blanc. Extraire à l'éther. Réunir les couches éthérées. Laver par un peu de CO_3HK à I0%, sécher sur $MgSO_4$ et évaporer. L'huile restante cristallise par refroidissement. Rendement : I5 g, soit 97% de la quantité théorique. Le lactol est recristallisé dans un mélange alcool-eau.

M = I92,2I F = 68-69°

Analyse : $C_{II}H_{I2}O_3$, Calc. % C 68,73 H 6,29
Tr. % 68,30 6,47

CCM (AcOEt - Hex - AcOH, 5 : I2 : 0,3) Rf = 0,30 et Rf = 0,45

UV (EtOH) λ max. = 206 nm log. ε = 3,98

IR ($CHCl_3$) ν (OH) 3 220 cm^{-I}
ν (C = O) lactonique I 770 cm^{-I}

Séparation des deux lactols diastéréoisomères par chromatographie sur plaque

La séparation des deux isomères a été faite sur une chromatographie plaque préparative de Kieselgel G (25 g pour 60 ml d'eau). La fluorescence est rendue grâce à une pulvérisation de sulfate de berbérine dissous dans le méthanol.

La proportion des deux stéréoisomères s'est révélée constante : I00 mg du mélange sont constitués par 25 mg d'un lactol F = II3° et par 75 mg d'un lactol F = 83°.

Isomère F = 83° (diastéréoisomère 4 R, 2 S ; 4 S, 2 R)

M = I92,2I

Analyse : $C_{II}H_{I2}O_3$, Calc. % : C 68,73 H 6,29
Tr. % : 69,05 6,5I

CCM (AcOEt - Hex, I : 3) Rf = 0,52

RMN ($CDCl_3$)

CH couplé avec CH_2 (2 H différents à cause du C asymétrique en α)
quartet à 5,7 ppm

singulet OH à 3,5 ppm
singulet CH_3 à I,52 ppm
octet CH_2 : un quartet par couplage géminal vers 2,5 ppm
un quartet par couplage géminal C - H

Isomère F = II3° (diastéréoisomère 4 S, 2 S ; 4 R, 2 R)

M = I92,2I

Analyse : $C_{II}H_{I2}O_3$, Calc. % : C 68,73 H 6,29
Tr. % : 69,33 6,66

CCM (AcOEt - Hex, I : 3) Rf = 0,28

RMN ($CDCl_3$)

CH quartet à 5,35 ppm

singulet OH à 3 ppm

singulet CH_3 à I,62 ppm

CH_2 multiplet vers 2,6 ppm

Les spectres UV et IR des deux stéréoisomères sont identiques à ceux du lactol brut 5.

2) ACTION DES REACTIFS DESHYDRATANTS SUR I : ACIDE METHYL-2 CETO-4 PHENYL-4 BUTENE-2 OIQUE 3

Dans un ballon de I litre, introduire 20,8 g (0,I mole) d'acide α-hydroxy α-méthyl β-benzoylpropionique I. Ajouter 300 ml d'acide acétique cristallisable et I50 ml d'acide

chlorhydrique concentré. Porter pendant 2 heures à I00° à l'étuve. Evaporer l'acide acétique et chlorhydrique sous vide de la trompe jusqu'à formation d'un résidu huileux jaune-brun. Ce résidu est recristallisé dans 4 litres d'eau chaude en prenant soin de ne pas dépasser une température de 90°. Dans ces conditions, on obtient 8 g (42% de la théorie) d'acide éthylénique 3 très pur, cristallisant sous forme de longues aiguilles jaunes. Notons que des essais de recristallisation dans des mélanges hydroalcooliques n'ont pas donné de résultats satisfaisants et que l'utilisation du CCl_4 ou du C_6H_6, si elle permet une recristallisation facile, fournit un produit souillé d'acide hydroxylé de départ.

M = I90,I9 F = I09-II0°

Analyse : $C_{II}H_{I0}O_3$, Calc. % : C 69,46 H 5,30
Tr. % : 69,00 5,0I

CCM (AcOEt - Hex - AcOH, 2 : 2 : 0,I) Rf = 0,6

UV (EtOH) λ max. = 252 nm log. ε = 4,24

IR ($CHCl_3$) ν(C = O) I 690 cm^{-I} et I 665 cm^{-I}
ν(C = C) I 630 cm^{-I}
$\delta(CH_3)$ I 450 cm^{-I}
$\delta(CH_3)$ dans 973 cm^{-I}

RMN ($CDCl_3$)
Méthyle doublet centré à 2,2 ppm J ~2 Hz (couplage vinylique)

3) REDUCTION DE 3 AU MOYEN DE BH_4K : ACIDE METHYL-2 HYDROXY-4 PHENYL-4 BUTENE-2 OIQUE 6

Dans une fiole conique introduire 0,95 g (0,005 mole) d'acide α-méthyl β-benzoyl acrylique 3 dans 4 ml d'eau distillée. Neutraliser par de la soude N en présence de phénolphtaléine. Ajouter par petites fractions en refroidissant 0,4 g de BH_4K (large excès). Laisser reposer 24 heures à température ambiante. Acidifier doucement en refroidissant au bain de glace par H_2SO_4N jusqu'à formation d'un précipité blanc. Extraire à l'éther. Laver par un peu d'eau. Sécher la couche éthérée sur $MgSO_4$, évaporer. Le résidu cristal-

lin blanc obtenu pèse 700 mg. Par recristallisation dans le benzène, on obtient 600 mg (Rendement:62% d'acide-alcool 6).

M = I92,52 F = I40°

Analyse : $C_{II}H_{I2}O_3$, Calc. % : C 68,73 H 6,29
Tr. % : 68,I9 5,97

CCM (AcOEt - Hex - AcOH, 6 : I3 : 0,3) Rf = 0,57

UV (EtOH) λ max. = 208 nm log. ε = 4,I8

IR (KBr) ν(OH) 3 300 cm^{-I}
ν(C = O) acide I 675 cm^{-I}
ν(C = C) I 635 cm^{-I}

RMN (DMSO d_6)

CH_3 doublet à I,9 ppm couplage vinylique, J = I,4 Hz

H vinylique massif centré à 6,8 ppm

H allylique doublet à 5,5 ppm

4) TRANSPOSITION EN MILIEU ALCALIN DE 6 : ACIDE α-METHYL β-BENZOYLPROPIONIQUE 7

Dissoudre 325 mg d'acide 6 dans 3,5 ml de soude à 5%, puis chauffer à l'étuve pendant I00 heures à 95°. L'addition de SO_4H_2 I0 N provoque l'apparition d'un précipité blanc qui est lavé à l'eau, puis recristallisé dans un mélange alcool-eau. Rendement : (23% de la théorie) 80 mg.

M = I92,2I F = I35° Litt. (I2) : I39-I40°

Analyse : $C_{II}H_{I2}O_3$, Calc. % : C 68,73 H 6,29
Tr. % : 68,92 6,34

CCM (AcOEt - Hex - AcOH, I0 : I3 : 0,3) Rf = 0,6

UV (EtOH) λ max. = 240 nm log. ε = 4,I0

IR ($CHCl_3$) ν(C = O) acide I 7I0 cm^{-I}
ν(C = O) cétone I 690 cm^{-I}
$\delta(CH_3\text{-}C)$ I 450 cm^{-I}

RMN ($CDCl_3$)

OH carboxylique I6,I ppm

Doublet du CH_3 avec H α I,32 ppm J = 7 Hz

Multiplet centré à 3,2 ppm (Système A_2B très complexe)

5) CORRELATIONS ENTRE I ET 7 AU MOYEN DE DIVERS SYSTEMES LACTONIQUES

- Action à 60° de l'anhydride acétique sur l'acide 7 Préparation de l'anhydride 8

Chauffer à 60° au bain-marie pendant 3 heures une solution de 5 g d'acide α-méthyl β-benzoylpropionique 7 dans 20 ml d'anhydride acétique. Après refroidissement, verser de l'eau, alcaliniser par CO_3Na_2, extraire à l'éther, laver à l'eau la solution éthérée, la sécher sur $MgSO_4$, puis chasser le solvant. Le résidu est recristallisé par dissolution dans l'acétate d'éthyle suivie d'addition d'éther de pétrole.

M = 366,4 F = II5°

Analyse : $C_{22}H_{22}O_5$, Calc. % : C 72,II H 6,05
Tr. % : 7I,55 6,09

IR ($CHCl_3$) ν(C = O) I 820 cm^{-I} et I 745 cm^{-I} (anhydride)
ν(C = O) I 690 cm^{-I} (arylcétone)

Dosage en retour : M trouvée 36I (au lieu de 366,4)

- Action à I00° de l'anhydride acétique sur l'acide 7 Préparation du buténolide β, γ 9

Chauffer 5 g d'acide α-méthyl β-benzoylpropionique 7 au bain-marie bouillant pendant 3 heures avec 20 ml d'anhydride acétique.

Après refroidissement la solution est versée dans de l'eau et est alcalinisée par CO_3Na_2. La masse semi-cristalline surnageante est filtrée, dissoute dans l'éther. Ce dernier est séché sur $MgSO_4$ et réduit jusqu'à environ 20 ml. Les cristaux blancs formés

par refroidissement sont recristallisés trois fois dans l'oxyde d'isopropyle.

M = I74,I9 F = 83-84° Litt. (25) = 84-86°

Analyse : $C_{II}H_{I0}O_2$, Calc. % : C 75,84 H 5,79
Tr. % : 75,50 5,76

CCM (AcOEt - Hex - AcOH, 2 : 8 : 0,I) Rf = 0,62

UV (EtOH) λ max. = 206 nm log. ε = 4,2I
et 260 nm log. ε = 4,00

IR ($CHCl_3$) ν(C = O) I 780 cm^{-I} carbonyle lactonique β,γ-éthylénique
ν(C = C) I 640 cm^{-I}

RMN ($CDCl_3$)

doublet de méthyle à I,45 ppm J = 8 Hz

$CH_3 - \overset{|}{C} - H$ octet 3,55 ppm

$H\diagdown C = C\diagup$ doublet 5,9 ppm J = 2,3 Hz

- Action à I40° de l'anhydride acétique sur l'acide 7
Préparation du buténolide α-β : I0

Chauffer à reflux pendant 3 heures, 9,6 g (0,05 mole) d'acide α-méthyl β-benzoylpropionique dans 30 ml d'anhydride acétique. L'excès d'anhydride et d'acide est évaporé sous pression réduite et l'huile restante est soumise à la distillation sous vide. Rendement : 70% (6,I g) d'une huile jaune.

M = I74,I9 E_I = I34 - I35°

CCM (Hex - AcOEt - AcOH, 8 : 2 : 0,I) Rf = 0,40 Rf ~0,60 faible

M trouvée par acidimétrie : I76

RM calculée : 48,66 trouvée : 48,90

IR ($CHCl_3$) ν(C = O) en α de C = C I 750 cm^{-I}
ν(C = C) I 650 cm^{-I}

- Isomérisation de 9 en I0

Dissoudre 500 mg du β,γ -buténolide 9 dans 5 ml d'heptane auquel on ajoute 500 mg de triéthylamine. Chauffer 3 heures à reflux. Evaporer l'heptane sous vide. L'huile restante est additionnée d'alcool méthylique. Les cristaux formés sont filtrés. Rdt :I2,5% (40 mg).F = 2I5°. Le filtrat alcoolique est évaporé à sec. Le résidu s'avère être constitué principalement par de la lactone α,β -éthylénique I0 ainsi que le montrent la chromatographie sur plaque et le spectre IR.

- Action du mélange acétochlorhydrique sur 5

Dissoudre I,92 g (0,0I mole de lactol 5 dans 7 ml d'acide acétique cristallisable et 0,2 ml d'acide chlorhydrique concentré. Porter à l'étuve à 95° pendant 2 heures. Ajouter de l'eau. Filtrer le précipité formé. Après recristallisation dans l'oxyde d'isopropyle (F = 68°) le produit obtenu est identifié à 5.

- Synthèse de 7 par transposition en milieu acide de 5

Dissoudre 3,84 g (0,02 mole) du lactol 5 dans 30 ml d'acide acétique cristallisable et I5 ml d'acide chlorhydrique concentré. Porter à l'étuve à 95° pendant 2 heures. L'addition d'eau au mélange réactionnel provoque la précipitation de 800 mg de fines aiguilles blanches (Rendement : 20%). Recristalliser dans l'alcool,F = I34°. Cet échantillon est en tous points comparable à celui obtenu par réaction de Friedel et Crafts entre l'anhydride méthylsuccinique et le benzène. Les spectres IR et de RMN, les points de fusion et les Rf sont identiques ainsi que les analyses centésimales.

- Action de $SOCl_2$ dans la pyridine sur 5 : α-méthyl α-chloro γ-phényl butanolide : I2

Dissoudre 7,78 g (0,04 mole) d'hydroxybutanolide 5 dans 3,5 g (0,044 mole) de pyridine sèche. Ajouter goutte à goutte en refroidissant au bain de glace,5,2 g de $SOCl_2$ sous agitation magnétique efficace. Laisser agiter à la température ambiante pendant 2 heures. Parfaire la réaction par chauffage au bain-marie jusqu'à cessation de l'émission des vapeurs de SO_2 (environ I heure). Détruire l'é-

ventuel excès de $SOCl_2$ par un peu d'eau. Extraire au $CHCl_3$ et laver par HCl I0%, puis par H_2O la solution chloroformique. Evaporer le chloroforme. L'huile restante distille sous la forme d'un liquide coloré en jaune clair, d'odeur désagréable. Rendement : 70% (5,9g).

M = 2I0,7 $E_{0,I}$ = I26°

d^{2I} = I,I75 n_D^{2I} = I,542

Spectre IR ($CHCl_3$) ν (C = O) I 770 cm^{-I} (γ-lactone)

Absence de bande OH et de double liaison C = C

Remarque : l'emploi de $POCl_3$ au lieu de $SOCl_2$ conduit à des rendements similaires.

Buténolide I0 par déhydrochloruration de I2 par la collidine

Chauffer 4,2 g (0,02 mole) de chloro-2 méthyl-2 phényl-4 butanolide à reflux pendant I heure à I40° dans 4,8 g (2,7 ml, 0,04 mole) de collidine. Le chlorhydrate de collidine formé est filtré, lavé par un peu d'éther sec et séché (rendement 2,6 g, attendu 3,I5 g). La collidine restante est diluée dans de l'éther et celui-ci est très soigneusement lavé par HCl I0% (5 à 6 fois), puis par un peu d'eau. La solution éthérée est séchée sur $MgSO_4$ et évaporée. L'huile restante est additionnée d'un peu d'eau et d'alcool. Le précipité formé (environ 400 mg, F = 2I5°) est identifié par ses constantes avec (X) 227°. La solution alcoolique restante est distillée. Rdt:57% (2 g) . $E_{0,75}$ = I3I°.

L'échantillon analytique est obtenu grâce à une séparation sur plaque préparative de gel de silice PF 254, dans le système de solvant Hexane - AcOEt, 9 : I.

Constantes : les mêmes que celles du buténolide I0 obtenu par l'action de Ac_2O à reflux sur 7. (CCM : Hex - AcOEt - AcOH, 8 : 2 : 0,I) Rf = 0,4.

UV (EtOH) λ max. = 205 nm log. ε = 4,22

D'autre part, les spectres IR et RMN sont superposables.

CHAPITRE II

UTILISATION DE L'ACIDE α-METHYL β-BENZOYLLACTIQUE I POUR LA SYNTHESE DE PYRIDAZONES-3

1) PREPARATION ET STRUCTURE DES DIHYDRO-4,5 PYRIDAZONES-3

- Méthyl-4 hydroxy-4 phényl-6 dihydro-4,5 pyridazone-3 I6

Dans un ballon de 250 ml, introduire 4I,6 g (0,2 mole) d'acide α-méthyl β-benzoyllactique I que l'on dissout dans un peu de n-butanol. Ajouter progressivement II g (I0,7 ml ; 0,22 mole) d'hydrate d'hydrazine, puis I00 à I50 ml de n-butanol. Surmonter le ballon d'une colonne et distiller l'azéotrope binaire n-butanol-eau. On a recueilli ainsi environ I2 ml d'eau. Lorsque le n-butanol distille limpide, on arrête l'opération et on élimine l'excès de butanol par évaporation à sec, sous vide de la trompe à eau. Le résidu cristallin jaune ainsi obtenu est recristallisé dans l'alcool à 50 %. Rdt : 92 % (39 g).

F = I47°

Analyse : $C_{II}H_{I2}O_2N_2$ Calc. % : C 64,69 H 5,92 N I3,72
Tr. % : 64,5I 5,79 I3,87

CCM (AcOEt - MeOH, 9 : I) Rf = 0,72

IR ν(OH) 3 650 et 3 500 cm^{-I}
ν(NH) 3 400 cm^{-I}
ν CO I 680 cm^{-I}

UV (EtOH) λ max. = 283 nm log. ε = 4,I3

- Diméthyl-2,4 hydroxy-4 dihydro-4,5 phényl-6 pyridazone-3 I7

Dissoudre 4,I6 g (0,02 mole) d'acide α-méthyl β-benzoyllactique dans un minimum de n-butanol. Ajouter I g (0,022 mole) de méthylhydrazine . Distiller lentement l'azéotrope n-butanol - eau jusqu'à ce que les vapeurs atteignent II7°. Eliminer l'excès de n-butanol et recristalliser l'hydroxypyridazinone I7 dans i $(Pr)_2O$. Rdt = 75% (3,25 g) F = 92°.

Analyse : $C_{I2}H_{I4}O_2N_2$ Calc. % C 66,03 H 6,47 N I2,84
Tr. % 65,89 6,50 I2,78

CCM (AcOEt) Rf = 0,74

IR ($CHCl_3$) ν OH 3 470 cm^{-I}
ν CO I 650 cm^{-I}
absence de bande C=C vers I 600 cm^{-I}

UV (EtOH) λ max. = 293 nm log. ε = 4,07

RMN ($CDCl_3$) $C-CH_3$ I,35 ppm (3 H, s)
$-CH_2-$ 3,I2 ppm (2 H, q, J = I7 Hz)
$N-CH_3$ 3,5 ppm (3 H, s)
OH- 3,6 ppm (I H, s) disparaît après échange à D_2O

2) PREPARATION ET STRUCTURE DES PYRIDAZONES-3

A- Par déshydratation des hydroxy-4 dihydro-4,5 pyridazones-3 correspondantes (voies A et B)

- Méthyl-4 phényl-6 pyridazone-3 I8

Dissoudre 20,4 g (0,I mole) d'hydroxypyridazinone I6 dans 60 ml d'acide acétique et 2 ml d'acide chlorhydrique concentré, puis abandonner à l'étuve à I00° pendant 2 heures en agitant de temps à autre.

Après ce temps, verser doucement dans 200 ml d'eau la solution encore chaude et laisser cristalliser. Filtrer et laver à plusieurs reprises par un peu d'eau. La pyridazone I8 est obtenue avec un rendement de 76% (I4,2 g) sous forme de cristaux beige clair qui, recristallisés dans l'alcool, présentent les caractéristiques suivantes :

M = I86,25 F = I85° Litt. (2,3) F = I89°

Analyse : $C_{II}H_{I0}ON_2$, Calc. % : C 70,94 H 5,4I N I5,04
Tr. % : 7I,04 5,37 I5,26

CCM (AcOEt - Hex, I : I) Rf = 0,5

UV (EtOH) λ max. = 245 nm log. ε = 4,I6

IR ($CHCl_3$) ν CO (intense) I 665 cm^{-I}
ν C=C (intense) I 6I5 cm^{-I}
ν NH (fin) 3 380 cm^{-I}

RMN ($CDCl_3$) :

CH_3 de $CH_3 - \overset{|}{C} = C$ doublet à 2,3 ppm J = I,3 Hz

couplet vinylique avec H en C 5

H du C_3 7,53 ppm J = I,3 Hz

H de NH I2,7 ppm

Remarque - Le β-benzoyllactate d'éthyle 2 traité dans les mêmes conditions que I avec l'hydrazine dans le butanol conduit également après déshydratation à la pyridazone I8, mais avec un plus faible rendement (37% après recristallisation).

- Diméthyl-2,4 phényl-6 pyridazone-3 I9 par la voie A

Porter à reflux pendant 5 heures II,2 g (0,06 mole) de pyridazone I8 et 9,5 g (0,066 mole) d'iodure de méthyle dans de l'alcool absolu contenant de l'éthylate de Na provenant de la dissolution préalable de I,5 g (0,066 atome -gramme) de Na dans cet alcool. Evaporer l'alcool sous vide de la trompe à eau. Ajouter un peu d'eau pour dissoudre le INa formé, décanter la couche huileuse et distiller. La N-méthylpyridazone ainsi obtenue possède les constantes suivantes :

M = 200,23 E_I = I58° F = 75°

Analyse : $C_{I2}H_{I2}ON_2$, Calc. % : C 7I,98 H 6,04 N I3,09

Tr. % : 7I,83 5,97 I4,06

CCM (AcOEt - Hex, I : I) Rf = 0,7I

IR ($CHCl_3$) ν(C = O) I 640 cm^{-I} intense

ν(C = C) I 6I0 cm^{-I} intense

$\delta(CH_3)$ I 450 cm^{-I}

absence de bande due à NH

RMN ($CDCl_3$) : doublet de méthyle 2,2 ppm J = I,5 Hz par couplage vinylique avec le proton en 5

singulet de N - CH_3 à 3,8 ppm

H de $\overset{H}{\underset{}{}}\!\!>\!C{=}C\!<\!\overset{CH_3}{\underset{}{}}$ à 7,5 ppm

- Diméthyl-2,4 phényl-6 pyridazone-3 I9 par la voie B

Dissoudre 4,I6 g (0,02 mole) d'acide α-méthyl β-benzoyllactique dans un minimum de n-butanol. Ajouter I g (0,022 mole) de méthylhydrazine. Distiller lentement jusqu'à ce que les vapeurs atteignent II7°. Eliminer l'excès de n-butanol, par évaporation. Le résidu cristallin est dissous dans I4 ml d'acide acétique et 0,4 ml d'acide chlorhydrique. Porter à l'étuve à I00° pendant 2 heures. Evaporer le mélange acétochlorhydrique. Distiller.

B- Au départ de l'acide α-méthyl β-benzoyllactique (voie C)

- Diméthyl-2,4 phényl-6 pyridazone-3 I9

- Acide cis α-méthyl β-benzoylacrylique 3

Exposer 2 g d'acide trans α-méthyl β-benzoylacrylique 3 dissous dans I00 ml d'éther anhydre, à la lumière solaire, jusqu'à décoloration de la solution (2 à 3 jours). Evaporer l'éther et recristalliser le produit blanc obtenu dans du benzène . Rdt = 85%

F = 9I° Litt. (I2) = 92-93°

CCM (AcOEt - MeOH, 98 : 2) Rf = 0,7I

IR ($CHCl_3$) ν OH 3 530 et 3 250 (large) cm^{-I}
ν CO (lactone) I 750 cm^{-I}
ν C=C I 625 cm^{-I}

- Diméthyl-2,4 phényl-6 pyridazone-3 I9

Dissoudre 950 mg (5 mmole) d'acide 3 cis dans un minimum de n-butanol. Ajouter 250 mg (5,5 mmole) de méthylhydrazine. Distiller l'azéotrope butanol-eau et recristalliser la pyridazone obtenue dans l'hexane . Rdt = 75% F = 75°.

Identifiée à I9, obtenue par N-méthylation de I8, grâce à son Rf et son spectre IR.

Remarque : Sans isomérisation préalable, l'acide trans-benzoylacrylique 3 traité par la méthylhydrazine, conduit à I9 avec un rendement d'environ I5%.

CHAPITRE III

I - REACTIONS D'ADDITION SUR LA DOUBLE LIAISON 4-5 DES PYRIDAZONES-3

1) REDUCTION DE DIHYDRO-4,5 PYRIDAZONES-3 ET PYRIDAZONES-3 PAR $LiAlH_4$

A- Réduction de la diméthyl-2,4 dihydro-4,5 phényl-6 pyridazone-3 22

A 0,9 g (0,024 mole) de $LiAlH_4$ dissous dans I00 ml de tétrahydrofuranne, on ajoute doucement de façon à conserver un reflux modéré 4,04 g (0,02 mole) de dihydro-4,5 pyridazone-3 22 dans 50 ml de tétrahydrofuranne. La solution vire immédiatement au brun-rouge. Le reflux est maintenu pendant 96 heures. La solution est concentrée au quart de son volume initial par distillation du tétrahydrofuranne, puis additionnée successivement de 8 ml d'éther anhydre, I ml d'acétate d'éthyle et I0 ml d'acide chlorhydrique 6 N, en agitant vigoureusement. Les solvants organiques sont distillés jusqu'à ce que les vapeurs atteignent I00°. Refroidir et après addition de 7 ml de NaOH I2 N, extraire à l'éther. Sécher sur $MgSO_4$ et évaporer. Il reste une huile jaune brune pesant environ 3,3 g.

Le mélange brut est soumis à une chromatographie sur colonne de silice (I40 g de Kieselgel Merck 0,05 - 0,2 mm). La fraction principale est éluée par un mélange d'hexane à 3% d'acétate d'éthyle. Rendement : 500 mg d'un liquide faiblement coloré en jaune, brunissant très rapidement à l'air.

M = I88,26 $\quad d^{23,5} = I,II8 \quad n_D^{23,5} = I,5942$

RM calculée : 56,62 $\quad$ RM trouvée : 57,05

Recherche d'azote par minéralisation, positive.

CCM (AcOEt - Hex, 95 : 5) $\quad$ Rf = 0,5

UV (EtOH) : λ max. = 293 nm $\quad$ log. ϵ = 3,6I

IR ($CHCl_3$) :

ν (C=N)	I 670 cm^{-I}	très faible bande
Phényle	I 570 cm^{-I}	et I 590 cm^{-I}
δ (CH_3)	I 450 cm^{-I}	

RMN ($CDCl_3$) :
- CH_3 d à I ppm (3 H, d, 6 Hz)
- massif complexe centré à 2,2 ppm

$\rangle N-CH_3$ s à 2,9 ppm

B- Réduction de la diméthyl-2,4 phényl-6 pyridazone-3 I9

La méthode suivie est identique à celle employée dans la réduction de 22 en 23, seule la quantité de $LiAlH_4$ a été doublée.

La chromatographie sur colonne de silice conduit, après microdistillation dans un appareil à boule, à 760 mg (Rdt : 20%) du composé 23. Cette tétrahydro-2,3,4,5 pyridazine possède les mêmes constantes physiques que celle obtenue par réduction de 22 en 23.

2) ACTION DU METHYLURE DE DIMETHYLSULFOXONIUM SUR DES PHENYL-6 PYRIDAZONES-3

Matières premières

Purification du DMSO

Le DMSO commercial est distillé une première fois sous vide de la trompe, puis redistillé en présence d'hydrure de Na (à raison de 5 g de suspension minérale à 50% pour 250 ml de DMSO).

Obtention de l'iodure de triméthylsulfoxonium

Il a été préparé suivant la méthode de KUHN et TRISCHMANN (I35). Chauffer à reflux pendant 72 heures, 40 g de DMSO et 75 ml d'iodure de méthyle. Filtrer le précipité formé et laver au chloroforme. Recristalliser dans l'eau. Les cristaux blancs formés sont mis à dessécher sur P_2O_5. Rdt : 92% (50 g) .

Préparation des pyridazones-3

- La morpholinoéthyl-2 diméthyl-4,5 pyridazone-3 (Ag 257) est décrite au chapitre IV.

- La diméthyl-2,5 phényl-6 pyridazone-3 34 est obtenue par N-méthylation de la pyridazone 73 obtenue au chapitre IV .

- La morpholinoéthyl-2 phényl-6 pyridazone-3 est synthétisée selon la méthode décrite par LESPAGNOL et DEPREY(voir chapitre IV).

- La méthyl-2 phényl-6 pyridazone-3 est obtenue par cyclisation de l'acide β -benzoylpropionique (I4) avec la méthylhydrazine, la double liaison carbone-carbone étant créée dans un deuxième temps par action du Br_2, suivant le procédé classique (I5).

A- Action du méthylure de diméthylsulfoxonium sur des pyridazones-3 substituées à l'azote

- Méthode générale (selon 62) :

On mélange sous barbotage d'azote, 3,5 g (0,0I6 mole) d'iodure de triméthylsulfoxonium et 384 mg (0,0I6 mole) d'hydrure de sodium dans I7,5 ml de DMSO. Il se produit un violent dégagement d'hydrogène et au bout de I heure I/2,la solution est limpide. Ajouter alors goutte à goutte,0,0I5 mole de pyridazone dissoute dans 7,5 ml de DMSO. Laisser I heure I/2 à la température de la pièce, tout en continuant le barbotage d'azote et parfaire la réaction en portant au bain-marie bouillant pendant I heure I/2. Après ce temps, hydrolyser par de l'eau glacée, extraire plusieurs fois à l'éther, laver celui-ci par deux fois à l'eau, puis à l'eau saturée de NaCl. Sécher l'éther sur $MgSO_4$ et évaporer. Le résidu est purifié selon le cas,par distillation ou par chromatographie.

- Oxo-5 phényl-2 méthyl-4 diaza-3,4 bicyclo (4-I-0) heptène-2 27

Au départ de la pyridazone 25

Le produit réactionnel brut est purifié par passage sur colonne d'alumine. Eluant : éther de pétrole (40-65°). Rdt : 50%. Recristalliser dans l'hexane. F = 74°.

Analyse : $C_{I2}H_{I2}ON_2$, Calc. % : C 7I,98 H 6,I2 N I4,09
Tr. % : 72,05 6,04 I3,99

IR ($CHCl_3$) ν C = O (amide) I 650 cm^{-I}
RMN ($CDCl_3$) protons cyclopropaniques : massif complexe entre 0,6 et 2,8 ppm
$>N - CH_3$: s à 3,4 ppm
CCM (AcOEt) Rf = 0,42
Pyridazone de départ 25 : F = 95° litt. (46) = I05°
IR ($CHCl_3$) ν C = O I650 cm^{-I}
ν C = C I 600 cm^{-I}
RMN (CCl_4) $>N-CH_3$ s à 3,87 ppm

protons H_4 et H_5 2 doublets centrés à 6,85 et 7,65 ppm (J = I0 Hz).

Au départ de l'acide cis-benzoylcyclopropane-carboxylique

Dissoudre I,9 g (0,0I mole) d'acide cis-benzoylcyclopropane carboxylique (la préparation en sera donnée au chapitre IV) dans 20 ml de n-butanol. Ajouter 0,46 g (0,0I mole) de méthylhydrazine. Chauffer à reflux et distiller l'azéotrope n-butanol-eau. Eliminer l'excès de n-butanol sous pression réduite. La pyridazone 27 est obtenue quantitativement et elle possède les mêmes constantes physiques que précédemment.

- Morpholinoéthyl-4 oxo-5 phényl-2 diaza-3,4 bicyclo-(4-I-0) heptène-2 29

Au départ de la pyridazone 26

L'huile est purifiée par distillation ($E_{0,05}$ = 200 - 204°), puis recristallisée dans l'oxyde d'isopropyle.

Rdt : 55% F = 78°
IR ($CHCl_3$) ν C = O I 650 cm^{-I}
RMN ($CDCl_3$) protons cyclopropaniques : massif entre 0,7 et 2,4 ppm
UV (EtOH) λ max. = 285 nm log. ε = 4,2I

Pyridazone de départ 26 : F = 64° litt. (67) 64-65°
IR ($CHCl_3$) ν C = O I 650 cm^{-I}
ν C = C I 600 cm^{-I}
RMN ($CDCl_3$) proton H_4 et H_5 2 doublets centrés à 6,88 ppm et 7,70 ppm (J ~ I0 Hz)

Au départ de l'acide cis-benzoylcyclopropane carboxylique

La synthèse de 29 par cette méthode sera donnée en détail au chapitre IV.

- Action du méthylure de diméthylsulfoxonium sur des pyridazones-3 méthylées en position 4 ou 5

Ces dérivés méthylés en 4 ou 5 ou diméthylés en 4-5 ont été traités dans les mêmes conditions expérimentales que 25 ou 26, mais ils ont été retrouvés intégralement inchangés en fin de réaction.

B- Action du méthylure de diméthylsulfoxonium sur des pyridazones-3 non substituées à l'azote

- Méthyl-2 phényl-6 pyridazone-3 25

Par méthylation au DMSO-ylure

Dissoudre dans I5 ml de DMSO anhydre 2,42 g (0,0I mole) d'iodure de triméthylsulfoxonium et 0,24 g (0,0I mole) de NaH. Ajouter doucement sous barbotage d'azote I,72 g (0,0I mole) de pyridazone 24 dissoute dans 8 ml de DMSO. Après traitement habituel, on obtient une huile qui cristallise rapidement.

Purification : Dissoudre les cristaux formés dans $CHCl_3$, puis ajouter de l'éther de pétrole jusqu'à trouble persistant. Filtrer après quelques minutes les cristaux formés : on récupère ainsi 250 mg de produit de départ 24 presque pur. La solution restante est abandonnée pendant 2 jours à la température ambiante. Les cristaux formés sont recristallisés pour obtenir I,I5 g d'échantillon analytique.

Par méthylation au moyen d'ICH_3-C_2H_5ONa

Porter à reflux pendant 5 heures, 5,I6 g (0,03 mole) de pyridazone 24 et 4,75 g (0,033 mole) d'iodure de méthyle dans de l'alcool absolu contenant de l'éthylate de sodium provenant de la dissolution préalable de 0,75 g (0,033 at-g) de Na dans cet alcool. Evaporer l'alcool sous pression réduite.

Ajouter de l'eau pour dissoudre l'INa formé, extraire au chloroforme. Par évaporation du chloroforme on obtient quantitativement 25. F = 95°

- Oxo-5 méthyl-4 phényl-2 diaza-3,4 bicyclo (4-I-0) heptène-2 27

par synthèse directe au départ de la pyridazone 24

Traité par deux équivalents de DMSO-ylure, la pyridazone 24 conduit directement à la pyridazone cyclopropanique 27, avec un rendement de l'ordre de 40% après purification par passage sur une colonne d'alumine. Les constantes physiques sont les mêmes que précédemment.

- Diméthyl-2,4 phényl-6 pyridazone-3 I9 au départ de I8

La méthode employée, y compris la purification par le système $CHCl_3$ - éther de pétrole, est la même que pour le passage de 24 à 25 grâce au méthylure de diméthylsulfoxonium. Rdt : 60%. F = 75°.

3) ACTION D'α -HALOESTERS SUR DES PYRIDAZONES-3

A- Action du monochloracétate d'éthyle sur 25

Synthèse de la méthyl-4 oxo-5 carbéthoxy-7 phényl-2 diaza-3,4 bicyclo (4-I-0) heptène-2 3I

Introduire dans un petit ballon 25 ml de benzène anhydre, 480 mg (soit 0,0I mole) d'une suspension huileuse de NaH à 50%, et I,22 g (0,0I mole) de monochloracétate d'éthyle. Attendre la fin du dégagement d'H_2 et ajouter I,86 g (0,0I mole) de méthyl-2 phényl-6 pyridazone-3. Porter alors au bain d'huile à 75° pendant 48 h.

Après ce temps, filtrer et séparer sur colonne de silice (50 g $\varnothing$ 0,05 - 0,2 mm). Le mélange éther de pétrole (40-65°) à I5% d'acétate d'éthyle élue 760 mg de 3I pur.

CCM (AcOEt-Hexane, I : I) Rf = 0,54
UV (EtOH) λ max = 294 nm, log ε = 4,II
IR ($CHCl_3$) $-CO_2Et$ I 730 cm^{-I}
RMN ($CDCl_3$) voir tableau de la partie théorique

Saponification de 3I

Chauffer pendant 20 mn à 90-I00°, 272 mg (I m mole) de 3I avec 2 ml de NaOH N. Ajouter quelques cm^3 d'eau et acidifier par H_2SO_4 I0 N. Filtrer le précipité blanc formé. Recristalliser dans un mélange $CHCl_3$ - Hexane. F = I96°.

Analyse : $C_{I3}H_{I2}O_3N_2$, Calc. % : C 63,92 H 4,95 N II,47
Tr. % : 64,0 5,2 II,4

IR (KBr) ν C = 0 lactame I 620 cm^{-I}
ν C = 0 acide I 720 cm^{-I}

B- Action du chloro-2 propionate d'éthyle sur 25

Synthèse des diméthyl-4,7 oxo-5 carbéthoxy-7 phényl-2 diaza-3,4 bicyclo (4-I-0) heptènes-2 32 et 33

Porter au bain d'huile pendant 48 h une solution benzénique anhydre contenant,480 mg (0,0I mole) d'hydrure de sodium dispersé dans l'huile à 50% et I,86 g (0,0I mole) de méthyl-2 phényl-6 pyridazone-3 .

Filtrer, évaporer le benzène sous vide, et séparer sur deux plaques préparatives de gel de silice Merck.

On obtient une bonne séparation après deux migrations successives dans un mélange Hexane - AcOEt (I : 2).

La zone la plus polaire, grattée et extraite au chloroforme dans un soxlhet (350 mg) est identifiée à la pyridazone-3 de départ. De la même façon, on sépare la zone 2 (500 mg) et la zone 3 la moins polaire (690 mg).

La pyridazinone cyclopropanique 32 (issue de la zone 2) peut être cristallisée dans l'hexane : cristaux translucides. F = 67°.

Saponification de 32 et 33

Isomère 32

Chauffer I h au BM bouillant 285 mg (I mmole) de 32 et 2 ml de NaOH N. Diluer à l'eau, acidifier, filtrer et recristalliser dans le mélange benzène-hexane (I : I). F = I98 - 200°.

Analyse : $C_{I4}H_{I4}O_3N_2$, Calc. % : C 65,I0 H 5,46 N I0,85
Tr. % : 65,I5 5,6 I0,6

CCM (AcOEt - AcOH , 9 : I) Rf = 0,67

Isomère 33

L'acide est obtenu quantitativement au départ de l'ester 33 et on le recristallise dans le benzène. F = 238-240°.

Analyse : $C_{I4}H_{I4}O_3N_2$, Calc. % : C 65,I0 H 5,46 N I0,85
Tr. % : 64,8 5,5 I0,7

CCM (AcOEt - AcOH, 9 : I) Rf = 0,62

Décarboxylation thermique de l'acide dérivant de 31

Chauffer 130 mg d'acide méthyl-4 oxo-5 phényl-2 diaza-3,4 bicyclo (4-1-0) heptène-2 oïque dans un petit tube de Pyrex, au bain d'alliage de Wood. A partir de 265°, il y a dégagement de CO_2. Maintenir entre 265°-280° pendant 15 mn (le dégagement de CO_2 a alors cessé), séparer sur plaque préparative de silice (solvant : AcOEt-Hexane, 3 : 1). On obtient 97 mg pour la fraction la moins polaire identifiée à la diméthyl-2,4 phényl-6 pyridazone-3 19 et 8 mg pour la fraction la plus polaire identifiée à la diméthyl-2,5 phényl-6 pyridazone-3 34. Le résultat est en accord qualitatif et quantitatif avec le spectre de RMN du produit brut de décarboxylation qui évalue le rapport de $\frac{19}{34}$ à plus de 90%.

4) ACTION DE L'AZOTURE D'IODE SUR DES PHENYL-6 PYRIDAZONES-3

Méthyl-2 azido-4 phényl-6 pyridazone-3 37

A une suspension de 450 mg (7,5 m mole) de NaN_3 dans 10 ml d'acétonitrile refroidie au bain de glace, on ajoute goutte à goutte 487 mg d'ICl (3 mmole). Poursuivre l'agitation pendant 10 mn et ajouter 465 mg (2,5 mmole) de méthyl-2 phényl-6 pyridazone-3 25. Porter à 50° pendant 2 heures. Séparer sur une colonne de 15 g de silice. Eluant : Hexane - AcOEt, 9 : 1 Rdt : 17% ($\sim$ 95mg), 25 récupéré : 320 mg.

Analyse : $C_{11}H_9ON_5$, Calc. % : C 58,14 H 3,99 N 30,82
Tr. % : 57,92 4,19 30,03

CCM (AcOEt - Hexane, 1 : 1) Rf = 0,74

IR ($CHCl_3$)
ν (C = O) 1 650 cm^{-1}
ν (C = C) 1 600 cm^{-1}
ν (N_3) 2 150 cm^{-1}

RMN ($CDCl_3$) H_5 s à 7 ppm

Diphényl-2,6 azido-4 pyridazone-3 36

Même mode opératoire que pour 37. Séparation sur plaque préparative de gel de silice Merck. Eluant : $CHCl_3$-AcOEt-Hex, 1 : 1 : 2

Rdt = I8 % (I25 mg) Recristalliser dans CCl_4 F = I20°

Analyse : $C_{I6}H_{II}N_5O$, Calc. % : C 59,8I H 3,45 N 2I,80
Tr. % : 60,28 3,50 2I,52

CCM (AcOEt - Hexane, I : I) Rf = 0,85

IR ($CHCl_3$) ν (C = O) I 650 cm^{-I}
ν (C = C) I 600 cm^{-I}
ν (N_3) 2 I50 cm^{-I}

RMN ($CDCl_3$) H_5 s à 7 ppm

Diphényl-2,6 chloro-4 pyridazone-3 40

La méthode utilisée est celle de GREGORY et WIGGINS (I36). Porter I h à I20° un mélange de I0 g de diphényl-2,6 dihydro-4,5 pyridazone-3 39, de 50 g de PCl_5, et de I2 g de $POCl_3$. Après ce temps chasser le $POCl_3$ en excès sous vide de la trompe à eau, hydrolyser par de la glace pilée, alcaliniser et extraire au $CHCl_3$. Par évaporation on obtient une pâte semi-cristallisée noire, on filtre et lave par un peu d'alcool. Par recristallisation dans l'acétone on obtient 6,5 g de cristaux F = I80 - I82°. Litt.(I37) I86-I88°

Analyse : $C_{I6}H_{II}N_2OCl$, Calc. % : C 67,92 H 3,93 N I0,09 Cl I2,66
Tr. % : 67,96 3,92 9,9I I2,54

CCM ($CHCl_3$ - AcOEt - Hex, I : I : 2) Rf = 0,73

Diphényl-2,6 azido-4 pyridazone-3 36

Porter à 60° une solution de 30 ml de DMF contenant I g (3,55 m mole) de 40 et 0,468 g (7,2 m mole) de Na N_3. Après 40 h la solution a viré à l'orange et une chromatographie sur plaque analytique montre que le produit de départ a presque entièrement disparu. Verser dans I00 ml d'eau et extraire à l'éther. Laver la solution éthérée à l'eau, sécher sur $MgSO_4$, évaporer, et chromatographier sur 2 plaques préparatives de gel de silice ; on obtient 280 mg de produit pur, identique au produit 36 obtenu au départ de la pyridazone-3 25.

Méthyl-2 amino-4 phényl-6 pyridazone-3 38

La réduction est effectuée suivant le mode expérimental décrit par SMITH et coll. (I38).

Dissoudre 90 mg (0,4 m mole) d'azido-4 pyridazone-3 37 dans 4 ml d'alcool isopropylique et ajouter 76 mg (2 m mole) de $NaBH_4$. Porter à 80° pendant 2 heures. Filtrer, évaporer à sec, reprendre à l'eau, extraire à l'éther, sécher, évaporer et recristalliser dans CCl_4; on obtient I90 mg de fines aiguilles. F = I20°.

Analyse : $C_{II}H_{II}ON_3$, Calc. % : N 20,88
Tr. % : 20,78

5) CYCLOADDITION I-3 DIPOLAIRE DU DIAZO-2 PROPANE SUR LA METHYL-2 PHENYL-6 PYRIDAZONE-3 25

Préparation du diazo-2 propane (DAP)

La préparation utilisée est celle de GAULE et STAUDINGER (88) modifiée par FRANCK-NEUMANN (89).

Action du DAP sur la méthyl-2 phényl-6 pyridazone-3 25

On ajoute à 0,93 g (5 m mole) de méthyl-2 phényl-6 pyridazone-3 25 dissoute dans un minimum d'éther anhydre, I0 ml d'une solution 2 M de diazo-2 propane (soit I,4 g de DAP, 400 % excès). Abandonner une nuit au freezer. Filtrer très rapidement le précipité formé, et le laver par un peu d'éther. Rdt:72 % (0,92 g). La pyrazoline obtenue est très instable et ne peut être conservée. F = I20° (décomposition explosive au delà).

Analyse : $C_{I4}H_{I6}N_4O$, calc. % : C 65,60 H 6,29
Tr. % : 65,64 6,09

IR ($CHCl_3$) ν C = O I 655 cm^{-I}
absence de bande C = C vers I 600 cm^{-I}

RMN ($CDCl_3$ à - I2° C) C - CH_3 I,II ppm (3 H, s)
" I,78 ppm (3 H, s)
N - CH_3 3,5 ppm (3 H, s)
H_4 2,7 ppm (I H, d, I2 Hz)
H_5 6,25 ppm (I H, d, ")

H aromatiques entre 7,3 et 8,3 ppm

Action du DAP sur la diméthyl-2,4 phényl-6 pyridazone-3 I9

Traitée dans les mêmes conditions que 25 la pyridazone-3 I9 demeure inchangée comme le montre une chromatographie sur plaque de gel de silice.

Thermolyse de la pyrazoline 4I

Chauffer à 60° 400 mg de pyrazoline dans du benzène anhydre jusqu'à cessation du dégagement d'azote (qq minutes). Séparer sur une plaque préparative de gel de silice dans le mélange solvant, AcOEt - Hexane, I : 4. Après deux migrations successives la séparation est satisfaisante.

La zone A la moins polaire est grattée puis extraite au chloroforme dans un soxlhet, de même pour la zone intermédiaire B, et la zone la plus polaire C.

Identification de A (42) Rdt:59% (I55 mg). Recristalliser dans l'hexane, F = 53°.

Analyse: $C_{I4}H_{I6}N_2O$, Calc. % : C 73,65 H 7,06 N I2,27
Tr. % : 73,43 7,0I I2,03

CCM ($CHCl_3$ - cyclohexane - AcOEt, I : I : I) Rf = 0,88

IR ($CHCl_3$) ν C = O I 635 - I 640 cm^{-I}
ν C = C I 590 cm^{-I} (faible)

UV (EtOH) λ max. 228 nm (log.ε = 4,I9), 250 nm (log. ε = 4,03)
3I8 nm (log.ε = 2,66)

RMN ($CDCl_3$) C - CH_3 I,23 ppm (6 H, s)
N - CH_3 3,65 ppm (3 H, s)
H, C=C, H 6,28 ppm (2 H q, II Hz)

RMN (C_6H_6) C - CH_3 I,07 ppm (3 H, s)
I,09 ppm (3 H, s)
I H 5,67 ppm (I H, d, II Hz) spectre AB
I H 6,I2 ppm (I H, d, II Hz)

Spectre de masse: pic moléculaire à 228

Identification de B (43) Rdt:26% (70 mg) liquide incolore

Analyse : $C_{14}H_{16}N_2O$, Calc. % : C 73,65 H 7,06 N 12,27
Tr. % : 73,56 7,18 12,16

CCM ($CHCl_3$-cyclohexane-AcOEt, I : I : I) Rf = 0,83

IR ($CHCl_3$) ν C = O 1 650 cm^{-1}
ν C = C 1 600 cm^{-1}

UV (EtOH) λ max 246 nm log.ε = 4,4

RMN (CCl_4) C-CH_3 1,23 ppm (6 H, d, 7 Hz)
1 H 3,15 ppm (1 H, septet, 7 Hz)
N-CH_3 3,38 ppm (3 H, s)

H aromatiques (6 H) entre 7,2 et 7,8 ppm.

Identification du produit C (44) Rdt:15% (40 mg)

Sublimé à 155° sous vide de la trompe à eau, puis recristallisé dans l'hexane, F = 131°.

Analyse : $C_{14}H_{16}N_2O$, Calc. % : C 73,65 H 7,06 N 12,27
Tr. % : 73,62 6,91 12,27

CCM ($CHCl_3$ - Cyclohexane - AcOEt, I : I : I) Rf = 0,79

IR ($CHCl_3$) ν C = O 1 650 cm^{-1}
absence de bande C = C

UV (EtOH) λ max = 282 nm log.ε = 4,26

RMN ($CDCl_3$) C-CH_3 0,93 ppm (3 H, s)
1,45 ppm (3 H, s)
H_4-H_5 2,10 et 2,35 ppm J = 7,6 Hz
N-CH_3 3,47 ppm (3 H, s)
5 protons aromatiques de 7,3 à 8,4 ppm

Décomposition photochimique sensibilisée de la pyrazoline 41

Irradier une solution de 0,070 g de pyrazoline 41 et de 1 g de benzophénone dans 160 ml de benzène anhydre (préalablement purgé par un courant d'azote), au moyen d'une lampe à moyenne pression Philips HPK 125. Après 50 mn la quantité théorique d'N_2 s'est dégagée et la réaction est arrêtée.
On évapore le benzène et on sépare sur 2 plaques préparatives.

A (42)	300 mg	(35%)
B (43)	50 mg	(6%)
C (44)	430 mg	(47%)
D	40 mg	(5%)
E (25)	traces ($\sim$ I0 mg)	(I%)

Décomposition photochimique non sensibilisée de la pyrazoline 4I

On irradie une solution de I,28 g de pyrazoline dans 200 ml de benzène anhydre préalablement purgée pendant 20 mn par un courant d'azote. Après I heure la quantité théorique d'N_2 (I06 cm^3) s'est dégagée et on arrête la réaction.

La solution benzénique est évaporée sous vide de la trompe à eau et le résidu est séparé sur plaques préparatives de gel de silice. Deux migrations successives dans un mélange solvant AcOEt-Hexane I : 4 assurent une séparation satisfaisante. En lumière UV on observe 5 zones dont I nettement prédominante.

Les zones correspondantes sont grattées puis extraites au $CHCl_3$ dans un soxlhet.

On obtient ainsi dans un ordre de polarité croissante :

A	= I30 mg (II,5%)
B	= 22 mg (2 %)
C	= 500 mg (45 %)
D souillé par C et E	= 64 mg (5 %)
E (départ)	= I07 mg (II %)

Hydrogénation catalytique de la diazépinone 42

Hydrogéner sous pression atmosphérique 684 mg (3 m mole) de 42 dans 25 ml de méthanol contenant 70 mg de PtO_2.

Après absorption de 90 ml d'N_2 (théorie $\sim$ 70 ml), filtrer, évaporer et séparer sur une plaque de gel de silice Rdt:77% (530 mg)

Analyse : $C_{I4}H_{I8}N_2O$, Calc. % : C 73,0I H 7,88 N I2,I7
Tr. % : 73,I9 8,02 II,60

IR ($CHCl_3$) ν C = O I 625 cm^{-I}

UV (EtOH) λ max = 230 nm (log.ε = 3,82)
253 nm (log.ε = 3,73)
304 nm (log.ε = 3,67)

RMN ($CDCl_3$) C - CH_3 I,I8 ppm (6 H, s)
- CH_2- 2,I3 ppm (2 H, t, 7,5 Hz)
- CH_2- 2,87 ppm (2 H, t, 7,5 Hz)
N - CH_3 3,40 ppm (3 H, s)

H aromatiques entre 7,30 et 7,90 ppm (5 H, m)

Saponification de 42 : obtention de 46

Porter à reflux modéré pendant I2 h, 200 mg de A et 2 ml de NaOH conc. Extraire les neutres à l'éther et acidifier la solution aqueuse alcaline par H_2SO_4 I0 N. On obtient 70 mg d'une poudre jaunâtre que l'on sublime à I40° sous 0,0I mm Recristalliser dans le cyclohexane.

$F_{inst.}$ = I24° litt.(94) I22-I23°
F mixte = I24°

CCM (AcOEt - AcOH, 98 : 2) Rf = 0,69

IR ($CHCl_3$) ν CO I690 cm^{-I} superposable à l'échantillon authentique

RMN ($CDCl_3$) C - CH_3 I,28 ppm (6 H, s)
$-CH_2-CH_2-$ 2 et 3,24 ppm (3 H, t, 8 Hz)

II - EQUILIBRE LACTAME-LACTIME : O et N ALCOYLATIONS DE PYRIDAZONES-3

1) REACTIONS METTANT EN JEU LA MOBILITE DU PROTON LACTAMIQUE DES PYRIDAZONES-3

B- Réaction de Mannich : Morpholinométhyl-2 méthyl-4 phényl-6 pyridazone-3 47

Dans un ballon de 500 ml , introduire 9,3 g (0,05 mole) de méthyl-4 phényl-6 pyridazone-3 I8 dissoute dans un peu d'alcool, I,7 g (0,055 mole) de paraformaldéhyde, 4,35 g (0,05 mole, d=0,9994) de morpholine et compléter à 250 ml le volume d'alcool introduit.

Surmonter le ballon d'un réfrigérant et chauffer à reflux pendant 6 heures.

Evaporer l'excès de solvant à la trompe à vide. Le résidu se prend en masse et est recristallisé.
Rdt : 60% (8,2 g) F = II5°

C- (Tétrahydropyranyl-2)-2 méthyl-4 phényl-6 pyridazone-3 48

Ajouter goutte à goutte une solution de 5,58 g (0,03 mole) de pyridazone-3 I8, dissoute dans un minimum de DMF, à unesolution de 80 ml de DMF anhydre contenant 300 mg d'acide p-toluène sulfonique et 2,52 g (0,03 mole) de dihydropyranne. Porter à 80-90° pendant 4 h (bain d'huile). Chasser 70 ml de DMF et ajouter I50 ml de benzène. Laver la solution C_6H_6 - DMF avec une solution aqueuse de soude 0,I N, puis à l'eau, et sécher sur $CaCl_2$. Evaporer les solvants et séparer sur plaques préparatives de gel de silice Merck, la masse semi-cristalline (2,9 g), avec le solvant AcOEt - Hexane (I : I). F =I35-I37°

Analyse : $C_{I6}H_{I8}O_2N_2$,	Calc. % :	C 7I,09	H 6,7I	N I0,36
	Tr. % :	7I,75	6,93	I0,28

2) REACTIONS METTANT EN JEU LA MOBILITE DU PROTON LACTIMIQUE DES PYRIDAZONES-3

Action du diazométhane sur la méthyl-4 phényl-6 pyridazone-3 I8

Dissoudre 200 mg de méthyl-4 phényl-6 pyridazone-3 dans 25 ml d'éther anhydre. Ajouter sous agitation magnétique une solution éthérée de diazométhane (excès). Laisser reposer une nuit, évaporer l'éther et séparer sur une plaque préparative de gel de silice. Trois migrations successives dans un mélange (AcOEt - $CHCl_3$ - Hexane, 2 : 3 : 6) amènent une bonne séparation.

Les trois bandes révélées en lumière UV sont grattées et extraites dans un soxlhet pour donner par ordre de polarité croissante les fractions suivantes, identifiées par comparaison avec des échantillons authentiques (Rf, IR et RMN).

Fraction I : 6 mg de méthoxy-3 méthyl-4 phényl-6 pyridazone 49

Fraction 2 : 95 mg de diméthyl-2,4 phényl-6 pyridazone-3 I9

Fraction 3 : I95 mg de méthyl-4 phényl-6 pyridazone-3 de départ, I8 inchangée

Un dosage par RMN ($CDCl_3$) effectué sur le résidu réactionnel brut permet d'y évaluer les proportions relatives : 4% de composé O-alcoylé 49 , 30% de composé N-alcoylé I9 et 66% de pyridazone-3 I8 de départ.

Thermolyse du diazoacétate d'éthyle en présence de la MPP I8

Porter à douce ébullition une solution de I,86 g (0,0I mole) de méthyl-4 phényl-6 pyridazone-3 I8 dans 5 ml de benzène anhydre contenant 30 mg de Cu en poudre.

Ajouter doucement 2,28 g (0,02 mole) de diazoacétate d'éthyle dissous dans 3 ml de benzène. Maintenir à 80° au bain d'huile pendant I5 h. Laisser refroidir, filtrer la masse noire semi-cristalline et laver celle-ci par un peu d'éther. On obtient I,35 g d'un produit pailleté, blanc identifié à I8.

La solution éthérée noire est distillée. On récupère encore 50 mg de produit de départ qui précipite (total I,40 g = 75%). L'huile résiduelle est soumise à la chromatographie sur plaque préparative de gel de silice. Deux migrations successives dans le mélange AcOEt-Hexane, I : I donnent une séparation satisfaisante. On isole par ordre de polarité décroissante :

Fraction I : 90 mg (5%)
Fraction 2 : 405 mg (74%)
Fraction 3 : 45 mg (8%)

Identification de la fraction I

Spectres IR, F, et Rf identiques à la pyridazone de départ .

Identification de la fraction 2

Il s'agit du méthyl-4 phényl-6 pyridazinoxyacétate d'éthyle-6 50 d'après les données suivantes :

F = 83°

Analyse : $C_{I5}H_{I6}O_3N_2$, Calc. % : C 66,I6 H 5,92 N I0,29
Tr . % : 65,98 5,7I I0,2I

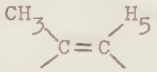
CCM (AcOEt - Hexane, I : I) Rf = 0,64

UV (EtOH) λ max = 235 nm ε = I6400
λ max = 247 nm ε = I7000

(UV de la méthoxypyridazine 49 λ max = 235 nm ε = I3900)
λ max = 248 nm ε = I4000)

IR ($CHCl_3$) - CO_2Et I 750 cm^{-I}
C_6H_5- I 6I0, I 550 et 690 cm^{-I}

RMN ($CDCl_3$) $-O-CH_2-O-$ 5,03 ppm (2 H, s)
- CO_2Et 4,I5 ppm (2 H, q)
I,23 ppm (3 H, t)



2,25 ppm (3 H, d, 2 Hz)

H_5 7,47 ppm (I H, d, 2 Hz)

H aromatiques de 7,2 à 7,9 ppm (5 H, m)

Identification de la fraction 3

Le spectre IR, le Rf et le point de F sont identiques à ceux du produit ci-dessous.

Acétate d'éthyle-2 méthyl-4 phényl-6 pyridazone-3 5I

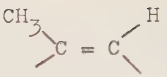
Dissoudre en chauffant I,86 g (0,0I mole) de I8 dans I0 ml d'alcool absolu. Ajouter unesolution d'éthylate de sodium dans l'alcool (0,23 g de Na 0,0I at-g dans I0 ml d'alcool absolu). Porter à reflux I/4 h. Refroidir et ajouter goutte à goutte I,26 g (I,09 ml) de monochloracétate d'éthyle. Porter à reflux pendant 6 h. Filtrer le NaCl formé, et évaporer l'alcool. Recristalliser dans le mélange H_2O-DMF, I : I . On obtient I,66 g de cristaux. F = 72°.

Analyse : $C_{I5}H_{I6}O_3N_2$, Calc. % : C 66,I6 H 5,92 N I0,29
Tr. % : 66,0I 6,I4 I0,30

CCM (AcOEt - Hexane, I : I) Rf = 0,46

IR ($CHCl_3$) - CO_2Et I 750 cm^{-I}
ν C = O I 660 cm^{-I}
ν C = C I 6I5 cm^{-I}

RMN ($CDCl_3$) - CO_2Et I,26 ppm (3 H, t)
4,20 ppm (2 H, q)



2,24 ppm (I H, d, 2 Hz)

$-CH_2-$ 4,88 ppm (2 H, s)

H aromatiques de 7,2 à 7,8 ppm (6 H, m)

Photolyse du diazoacétate d'éthyle en présence de I8

Dans un réacteur photochimique de I litre, on introduit 400 ml de dioxanne, 930 mg (5 m mole) de méthyl-4 phényl-6 pyridazone-3 et I,I4 g (I0 m mole) de diazoacétate d'éthyle. On irradie avec une lampe à moyenne pression (Hanovia I00 watts). L'azote qui se dégage est recueilli au-dessus d'une cuve à eau. Après 3 heures on a recueilli 200 ml N_2. (théorie:224)

Evaporer le dioxanne, refroidir et filtrer le précipité formé (320 mg ; identifié à I8).

L'huile restante est chromatographiée sur une plaque de gel de silice solvant : AcOEt - Hexane - $CHCl_3$, I : 2 : I.

On obtient :

30 mg de pyridazone I8
270 mg (33%) de pyridazone-acétate d'éthyle 5I
I5 mg (2%) de pyridazineoxyacétate d'éthyle 50

Action du fluoroborate de triéthyloxonium sur la méthyl-4 phényl-6 pyridazone-3

Dans un ballon à 3 cols, sec, introduire I,I4 g d'éthérate de trifluorure de bore dans 4 ml d'éther anhydre.

Ajouter goutte à goutte 0,560 g d'épichlorhydrine de façon à maintenir une ébullition constante. Agiter le mélange pendant 2 h à la température ambiante. Laver à l'éther le précipité du fluoroborate de triéthyloxonium puis le dissoudre dans I ml de CH_2Cl_2.

Ajouter goutte à goutte à cette solution 0,930 g (5 m mole) de pyridazone dissoute dans un minimum de CH_2Cl_2. Laisser 2 h à la température ambiante. Ajouter avec précaution I g de CO_3K_2 à 50% dans l'eau. Décanter la solution méthylénique. Sécher, évaporer et séparer sur une plaque préparative de gel de silice.

Eluant : AcOEt - Hexane, I : I. On obtient 350 mg de longues aiguilles blanches après recristallisation dans l'hexane. F = I00°

Analyse : $C_{I3}H_{I4}O\,N_2$, Calc. % : C 72,87 H 6,59 N I3,08
Tr. % : 72,98 6,52 I3,00

IR ($CHCl_3$) (absence de bande C=O et NH), et UV (EtOH), très semblables à ceux de la méthoxy-3 méthyl-4 phényl-6 pyridazine 49.

3) - NOUVELLES SYNTHESES DE PYRIDAZINES AU DEPART DE METHYL-4 PHENYL-6 PYRIDAZONE-3 I9

A) Passage des pyridazones-3 aux pyridazines et réciproquement

Chloro-3 méthyl-4 phényl-6 pyridazine 53

Mélanger 2I g (0,II mole) de pyridazone I8 et 40 cm3 de $POCl_3$ fraîchement distillé (E_{740} = I05°) et porter au bain-marie pendant I heure, puis à reflux également pendant I heure, en agitant de temps en temps. La solution devient rouge foncé. Verser ensuite très doucement dans environ 200 g de glace en agitant, puis ajouter une solution de 22 g NaOH dans I00 cm3 d'eau. Filtrer le précipité rosâtre formé. Laver à l'eau. Recristalliser dans MeOH.
Rdt:92% (20 g) M = 204,64 .
F = I39° Litt. (44) = I4I°

Analyse : $C_{II}H_9N_2Cl$, Calc. % : C 64,56 H 4,43 N I3,68
Tr. % : 64,2I 4,38 I3,58

CCM (AcOEt) Rf ≐ 0,6

UV (éthanol) : λ max. = 253 nm log. ε = 4,25
UV du biphényle λ max. = 250 nm log. ε = 4,25 (I39)

IR ($CHCl_3$) : absence de bande amide

RMN ($CDCl_3$) : C - CH_3 2,43 ppm

Méthyl-4 phényl-6 pyridazone-3 I8 au départ de 53

Dans un tube scellé introduire I g de 53, 5 ml d'acide acétique et I g d'acétate de Na anhydre. Porter à I50° pendant I heure1/2 Evaporer l'acide acétique. Extraire. Sécher. Evaporer et recristalli-

ser dans l'éthanol. Rdt:77% (700 mg).

F = I85°

CCM (AcOEt) Rf = 0,42

Spectre IR superposable à un échantillon de I8 authentique.

Hydrogénation catalytique de la chloro-3 méthyl-4 phényl-6 pyridazine 53

Dissoudre 6 g du dérivé chloré 53 dans 300 cm3 de méthanol contenant 30 cm3 de NH_4OH concentrée et 600 mg de charbon palladié à I0%.

Après absorption de la quantité théorique d'hydrogène, filtrer, évaporer à sec, reprendre dans du chloroforme et recristalliser la pyridazine 54 dans l'oxyde d'isopropyle.

Rdt:85% (4,25 g) F = 85° Litt. (44) $F_{inst.}$ = 95°

Analyse : $C_{II}H_{I0}N_2$, Calc. % : C 77,62 H 5,92 N I6,46

Tr. % : 77,22 5,97 I6,64

CCM (AcOEt) Rf = 0,40 (Rf de 53 = 0,60)

RMN ($CDCl_3$) H_3 8,95 ppm

H_5 7,6I ppm

$C - CH_3$ 2,36 ppm ($J \sim$ I Hz)

Diméthyl-2,4 phényl-6 pyridazone-3 I9 au départ de 54

Porter au bain-marie bouillant pendant 2 heures 2,55 g (0,0I5 mole) du dérivé 54 et I,89 g (0,0I5 mole) de sulfate de méthyle. Dissoudre dans 7 cm3 d'H_2O. Refroidir au bain de glace et ajouter simultanément goutte à goutte,7,5 g (0,03 mole) de $Fe(CN)_6K_3$ dissous dans 40 cm3 d'H_2O et 0,I2 mole de NaOH (soit 5 g de soude en pastilles dans 8 cm3 d'eau) à une vitesse telle que la soude aqueuse soit entièrement consommée alors qu'il reste encore 20 ml de solution aqueuse de ferricyanure.

Ajouter 4 g de CO_3Na_2 en agitant vigoureusement et extraire au chloroforme. L'huile colorée restante est chromatographiée sur 75 g Al_2O_3 (activité II - III Merck) et éluée par un mélange de 95% d'éther de pétrole ($E_{40-65°}$) et 5% de $CHCl_3$. On recueille ainsi I,5 g de fractions de tête que l'on distille dans un appareil à boule pour obtenir I,2 g de produit. La séparation finale est effectuée sur 2 plaques préparatives de gel de silice (éluant : AcOEt -

Hexane, I : I).

On obtient ainsi 650 mg (22%) de dérivé I9 pur, identifié avec un échantillon obtenu par N-méthylation de I8 par son spectre IR, Rf en chromatographie et son point de fusion.

B) Réactions mettant en jeu des dérivés oxygénés en position 3

Méthoxy-3 méthyl-4 phényl-6 pyridazine 49

Porter à reflux pendant 5 heures, 20,4 g de chloropyridazine 53 dans I40 cm3 de méthanol dans lequel on a fait préalablement dissoudre 8 g de Na.

Verser dans l'eau, décanter et compléter par une extraction au chloroforme des eaux-mères. Sécher la solution chloroformique sur $MgSO_4$. Evaporer. Le produit cristallise après quelques heures. Rdt:92% (I8,4 g).

Recristalliser un échantillon analytique dans l'hexane : on obtient de très longues aiguilles F = 53°.
M = 200,24

Analyse : $C_{I2}H_{I2}ON_2$, Calc. % : C 7I,98 H 6,04 N I3,99
Tr. % : 7I,92 6,I0 I4,25

CCM (AcOEt - Hexane, I : I) Rf = 0,88

IR absence de bande CO

Spectre de RMN ($CDCl_3$) C - CH_3 2,I8 ppm (3 H, s)
O - CH_3 4,I0 ppm (3 H, s)

Obtention du N-oxyde 55

A I6,5 g (environ 0,08 mole) de méthoxy-3 méthyl-4 phényl-6 pyridazine 49 dissous dans 300 cm3 de $CHCl_3$, on ajoute 20 g d'acide p-nitroperbenzoïque. Après 3 jours de repos le produit de départ a presque entièrement disparu, comme le montre une chromatographie sur plaque. Après traitement habituel (voir synthèse de 6I), on isole I3,5 g de produit brut souillé de 49. On élimine 49 en épuisant le brut par I00 ml d'hexane bouillant. On obtient ainsi I2,7 g de produit pur.

M = 2I6,24 F = II0°
CCM (AcOEt - Hexane, I : I) Rf = 0,34

Analyse : $C_{I2}H_{I2}O_2N_2$, Calc. % : C 66,65 H 5,59 N I2,96
Tr. % : 66,79 5,74 I3,I3

Méthoxy-2 méthyl-4 phényl-6 pyridazone-3 56

Chauffer en ampoule scellée à 95° pendant I8 heures 4 g de N-oxyde 55 et 8 cm3 d'iodure de méthyle.

Après évaporation de l'iodure de méthyle, il reste une masse noirâtre visqueuse que l'on chromatographie sur gel de silice Merck 0,05 à 0,2 mm; Eluant : éther de pétrole (E_{40}-65°) contenant 40% d'AcOEt.

On récupère :

- une première fraction de 550 mg constituée d'un produit prédominant Rf = 0,79 et d'un produit secondaire Rf = 0,68.
- une deuxième fraction de 850 mg constituée d'un produit Rf = 0,57 et souillé d'un produit Rf = 0,79. Par recristallisation dans l'acétone, on obtient 400 mg d'un produit que l'on identifie à 18.
- une troisième fraction de 900 mg Rf = 0,5I, recristallisée dans le mélange benzène-hexane à 50% et identifiée avec le N-oxyde 55 de départ.

La fraction I est chromatographiée à nouveau sur plaque préparative de gel de silice, solvant $CHCl_3$-AcOEt, I : I.

Après trois migrations successives sur la même plaque la séparation est assez satisfaisante et la zone correspondante grattée et extraite permet d'obtenir 350 mg d'une poudre jaune que l'on purifie finalement par recristallisation dans un mélange éther de pétrole - benzène. On isole 200 mg de cristaux incolores.
M = 2I6,24 F = I28°

Analyse : $C_{I2}H_{I2}O_2N_2$, Calc. % : C 66,65 H 5,59 N I2,96
Tr. % : 66,97 5,73 I3,09

CCM (AcOEt) Rf = 0,80

IR ($CHCl_3$) ν C = O (lactame) I 670 cm^{-I}
ν C = C I 625 cm^{-I}

UV (EtOH)λmax. : 252 nm log. ε = 4,2 (spectre superposable à celui d'une pyridazone)

RMN ($CDCl_3$) C - CH_3 2,25 ppm J = 2 Hz
O - CH_3 3,82 ppm

absence de pic au-delà de 500 cps

C) Réactions mettant en jeu des dérivés azotés en position 3

Hydrazine-3 méthyl-4 phényl-6 pyridazine 57

Porter à reflux au bain d'huile pendant I2 heures 0,03 mole (6,I2 g) de chloro-3 méthyl-4 phényl-6 pyridazine 53, 30 g d'hydrate d'hydrazine et 40 cm3 de n-butanol. Evaporer à sec et recristalliser dans le méthanol. Rdt:75% (4,5 g).
M = 200,2 F = I59°

Analyse : $C_{II}H_{I2}N_4$, Calc. % : C 65,98 H 6,04 N 27,98
Tr. % : 66,0I 6,23 27,78

IR ($CHCl_3$) NH_2-NH- 3 300 et 3 420 cm^{-I}

RMN ($CDCl_3$) " 4,6 ppm (3 H, m)

Tétrazolo (I,5 - b) méthyl-4 phényl-6 pyridazine 58 au départ de 57

A 4 g (0,06 mole) de NO_2Na dissous dans 4 cm3 d'eau, ajouter une solution de I,2 g (0,006 mole) d'hydrazino-3 méthyl-4 phényl-6 pyridazine 57 dissous dans I0 cm3 d'acide acétique 2 N. Agiter pendant une heure à température ambiante. Filtrer le précipité formé, le laver à l'eau et le recristalliser dans un mélange méthanol-diméthylformamide (90-I0). Rdt 95%:(I,2 g).
M = 2II,22 F = I84-I85°

Analyse : $C_{II}H_9N_5$, Calc. % : C 62,55 H 4,30 N 33,I6
Tr. % : 62,5I 4,40 33,23

CCM (AcOEt) Rf = 0,62

IR (KBr) absence de bande azide à 2 I50 cm^{-I}

Tétrazolo (I,5-b) méthyl-4 phényl-6 pyridazine 58 au départ de 53

Dissoudre 0,0I mole (2,04) g de chloropyridazine dans 20 cm3 de n-butanol. Ajouter 0,025 mole (environ I,62 g) d'azoture de sodium et rendre le mélange homogène par addition de I cm3 d'eau et de I cm3 d'alcool éthylique. Chauffer au bain d'huile à II5° pendant 64 heures. Evaporer partiellement les solvants jusqu'à formation d'un précipité. Refroidir, filtrer et laver à l'eau. Rdt:57% (I,2 g).

CCM (AcOEt) Rf = 0,62 F = I85°

IR (KBr) identique au produit obtenu au départ de 57

Diméthyl-3,8 phényl-6 s-triazolo-(I,2-b) pyridazine 59

Dissoudre I,2 g (6 m mole) d'hydrazine-3 méthyl-4 phényl-6 pyridazine 57 dans 25 cm3 de pyridine anhydre, puis ajouter 0,52 g (6,6 mmole) de chlorure d'acétyle. Laisser 2 heures à température ambiante et parfaire la réaction en portant 2 heures à reflux. Ajouter de l'eau et filtrer le précipité qui se forme. Recristalliser dans un mélange éthanol-eau. On obtient I,I0 g de cristaux blancs laineux.

M = 224,26 F = I62°

Analyse : $C_{I3}H_{I2}N_4$, Calc. % : C 69,62 H 5,39 N 24,98
Tr. % : 69,72 5,49 25,40

CCM (AcOEt - MeOH : 9, I) Rf = 0,40

D) Réactions mettant en jeu des dérivés carbonés en position 3

Obtention du N-oxyde 60 au départ de 54.

Dissoudre I,7 g (0,0I mole) de 54 dans 35 cm3 de $CHCl_3$. Ajouter 2,5 g (environ 0,0I4 mole) d'acide p-nitro perbenzoïque et laisser reposer 48 heures à la température ambiante.

Evaporer le $CHCl_3$, reprendre par de l'eau, alcaliniser par CO_3Na_2 et extraire au $CHCl_3$. Evaporer et recristalliser dans du benzène auquel on ajoute de l'hexane jusqu'à formation d'un léger trouble. Rdt:54% (I g). F = I00°.

Analyse : $C_{II}H_{IO}N_2O$, Calc. % : C 70,95 H 5,4I N I5,05
Tr. % : 7I,IO 5,40 I5,20

CCM (AcOEt) Rf = 0,23

RMN ($CDCl_3$) C - CH_3 2,3I ppm
H_5 7,47 ppm
H_3 8,23 ppm

Synthèse de l'oxydo-2 chloro-3 méthyl-4 phényl-6 pyridazine 6I

Dissoudre 2,04 g (0,0I mole) du dérivé chloré 53 dans 40 cm3 de $CHCl_3$ et introduire 2,5 g (0,0I5 mole) d'acide p-nitro perbenzoïque. Après 2 jours de contact à la température ambiante évaporer le chloroforme. Alcaliniser par du CO_3Na_2 aqueux, extraire au chloroforme.

Par évaporation on obtient 2,I5 g de cristaux jaunâtres que l'on recristallise dans le benzène.
Rdt:6I% (I,35 g).
M = 220,66 F = I50°

Analyse : $C_{II}H_9N_2OCl$, Calc. % : C 59,87 H 4,II N I2,69
Tr. % : 59,84 3,89 I2,72

CCM (AcOEt) Rf = 0,50 (Rf de 53 = 0,60)

RMN ($CDCl_3$) C - CH_3 2,5 ppm

Obtention de 60 au départ de 6I

Hydrogéner à pression atmosphérique I g de la chloro-pyridazine 6I dissoute dans 30 cm3 de méthanol contenant I00 mg de charbon palladié à I0% et 3 cm3 de NH_4OH concentré. Après absorption de la quantité théorique d'hydrogène arrêter la réaction. On obtient le N-oxyde 60 souillé d'un peu de 54.

Par dissolution dans du benzène chaud, puis addition d'hexane, on obtient 60 pur (F = I00°) dont le spectre IR est superposable à celui de 60 obtenu au départ de 54.

Synthèse de la cyano-3 méthyl-4 phényl-6 pyridazine 62

Porter 2 heures au bain-marie bouillant I,86 g (0,0I mole) de N-oxyde 60 et I,26 g (0,0I mole) de $SO_4(CH_3)_2$, puis dissoudre dans 3 cm3 d'H_2O et verser la solution obtenue doucement, et sous agitation efficace, dans une solution de I,I2 g de KCN dissous dans 75 cm3 d'H_2O. Laisser la réaction se poursuivre pendant 30 minutes. Filtrer le précipité rose-brun formé et recristalliser dans de l'alcool isopropylique. Rendement:5I% (I g).

M = I95,22 F = I77°

Analyse : $C_{I2}H_9N_3$, Calc. % : C 73,83 H 4,65 N 2I,53
Tr. % : 73,69 4,77 2I,48

CCM (AcOEt) Rf = 0,6I

IR ($CHCl_3$) : ν CN 2 250 cm^{-I}

RMN ($CDCl_3$) C - CH_3 2,65 ppm
H_5 7,85 ppm

Synthèse de l'acide méthyl-4 phényl-6 pyridazine carboxylique-3 63

Porter 2 heures au bain-marie bouillant 205 mg (I m mole) du dérivé 62 dissous dans 0,5 cm3 d'alcool et I cm3 de NaOH I0%.

Diluer avec I0 ml H_2O et acidifier par H_2SO_4 I0 N.

Filtrer le précipité formé. Recristalliser dans du chloroforme. Rdt : 77% (I65 mg).

M = 2I4,22 F = I25°

Analyse : $C_{I2}H_{I0}N_2O_2$, Calc. % : C 67,28 H 4,7I N I3,08
Tr. % : 67,36 4,56 I2,97

IR ($CHCl_3$) ν OH acide 3.250 cm^{-I}
ν CO acide I.760 - I.770 cm^{-I}

IR (KBr) ν CO acide I.690-I.700 cm^{-I}

RMN ($CDCl_3$) CH_3 2,87 ppm
H_5 7,9 ppm

OH acide II ppm

Synthèse de l'amide correspondant à 62

Dissoudre I95 mg (I m mole) du nitrile 62 dans 0,7 cm3 d'éthanol à 95% et 0,4 cm3 NaOH 6 N et ajouter 0,4 cm3 d'H_2O_2 à 30%.

Maintenir à 40-50° pendant I heure. Puis laisser 3 heures à 50°. Neutraliser, extraire et séparer par chromatographie sur plaque préparative de gel de silice, (solvant AcOEt).

CCM (AcOEt) Rf = 0,44

IR ($CHCl_3$) bandes NH_2 à 3 460 et 3 500 cm^{-I}
bande CO (amide) à I 680 - I 690 cm^{-I}

Synthèse de l'ester de p-bromophénacyle de l'acide 63

Neutraliser 72 mg d'acide 63 par 3,25 cm3 de NaOH 0,I N, puis traiter par I67 mg (0,6mmole) de bromure de p-bromophénacyle pendant I heure à reflux.

Refroidir et filtrer le précipité formé. F = I9I °

IR (KBr) bandes de CO (cétone) à I 700 cm^{-I}
CO (ester) à I 725 cm^{-I}

III - REACTIONS NE MODIFIANT PAS LA NATURE DU CYCLE PYRIDAZONIQUE

ACTION DU NBS SUR DES METHYL-4 PHENYL-6 PYRIDAZONES-3

Synthèse des monobromo et dibromopyridazones 64, 67, 65 et 68

Avec I équiv. de NBS - Porter pendant 4 h à 70° au bain d'huile une solution de I0 cm3 de benzène contenant 5 mmole de pyridazone I9 ou 66 , I0 mg de peroxyde de benzoyle et 5 mmole de NBS. Evaporer le benzène, reprendre au chloroforme et laver à plusieurs reprises à l'eau. Sécher la solution chloroformique sur $MgSO_4$ et séparer sur deux plaques préparatives de gel de silice "Merck."

Avec 2 équiv. de NBS - Le temps de chauffage est porté à I8 h et la quantité de NBS par rapport à la pyridazone engagée a été doublée.

	I équ. de NBS Rdt	2 équ. de NBS Rdt	Solvant de recristallisat. Fusion	Rf *	C% Calc. Tr.	H% Calc. Tr.	N% Calc. Tr.	Br% Calc. Tr.
64	41%	29%	CCl_4 105-107°	0,65	51,62 51,40	3,97 3,94	10,03 10,04	28,62 28,46
65	10%	35%	n-C_6H_{14} 110-112°	0,76	40,25 40,25	2,81 2,78	7,82 8,07	44,63 44,87
67	25%	26%	CCl_4 n-C_6H_{14} 140°	0,75	59,83 59,83	3,83 3,80	8,21 8,18	23,42 23,33
68	8,5%	59%	n C_6H_{14} 122°	0,83	48,46 48,38	2,88 2,89	6,66 6,71	38,04 38,28

TABLEAU XXIV - Rendements et constantes physiques des bromopyridazones

* Les Rf ont été obtenus sur plaques minces de gel de silice Merck Fertigplatten F 254 sans activation préalable, dans le système : $CHCl_3$ - AcOEt - nC_6H_{14} , 1 : 1 : 1

CHAPITRE IV

SYNTHESES ET ETUDE PHARMACOLOGIQUE D'ANALOGUES DE LA MORPHOLINO-ETHYL-2- METHYL-4 PHENYL-6 PYRIDAZONE-3 [20]

1 - SYNTHESE DE QUELQUES MATIERES PREMIERES NECESSAIRES A L'OBTENTION DES PYRIDAZONES-3

Analogues de l'acide I substitués sur le noyau phényle

La méthode donnée au début de la partie expérimentale pour la synthèse de I a également servi à préparer des acides γ - cétoniques ne différant de I que par la présence d'un substituant R sur le noyau phényle (R = OCH_3, CH_3, Cl, OH, Br).

Toutefois lorsque R = OH il est possible d'opérer en phase aqueuse alcaline, puisque les hydroxyacétophénones correspondantes y sont solubles sous forme de phénate. La méthode de préparation est alors la suivante :

Dans une fiole conique contenant 88 g (70 ml ; I mole) d'acide pyruvique pur et maintenue au bain de glace, ajouter sous agitation magnétique une solution aqueuse de potasse caustique à 20% jusqu'à neutralité envers la phénolphtaléine ($\sim$ 340 ml). Ajouter ensuite I36 g (I mole) de p-hydroxyacétophénone et une solution de I00 g de potasse caustique dans 400 ml d'eau. Le mélange devient rapidement homogène, il est alors abandonné à la température ambiante pendant 48 h.

Après ce temps, le mélange est acidifié franchement par de l'acide sulfurique I0 N (300 - 350 ml) et refroidi au bain de glace. L'acide brut qui précipite est cristallin (p-hydroxyacétophénone) ou huileux (o-, m-hydroxyacétophénone). Pour le purifier on le dissout dans I litre de CO_3HK à I0% et on extrait la solution bicarbonatée à plusieurs reprises par de l'acétate d'éthyle (par évaporation de cette solution, on recueille l'hydroxyacétophénone n'ayant pas réagi). Après acidification de la phase bicarbonatée par SO_4H_2 I0 N l'acide

purifié précipite (si le sulfate de potassium précipite également, ajouter de l'eau pour le dissoudre). Il est recueilli par filtration, abondamment lavé à l'eau, puis séché.

Par recristallisation dans l'eau à raison de I 000 ml environ d'eau pour I00 g d'acide on obtient un produit pur.

Notons également que lors de la préparation de l'acide dérivant de la condensation de la tétralone avec l'acide pyruvique les conditions réactionnelles ont dû être modifiées. En effet, 3 heures de contact en milieu alcalin (au lieu de 48 heures) sont suffisantes dans ce cas.

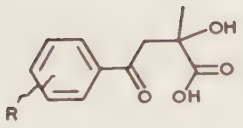
Les tableaux (XXV et XXVI) ci-après donnent les constantes des acides γ-cétoniques obtenus.

Synthèse de quelques aminoalcoylhydrazines (I22)

Nous donnons à titre d'exemple la préparation de la morpholino-2 éthylhydrazine et un tableau récapitulatif des différentes amino alcoylhydrazines obtenues d'après cette méthode.

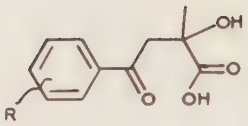
Dans une fiole conique d'un litre munie d'un agitateur magnétique, on introduit 250 g (5 moles) d'hydrate d'hydrazine (Note I) avec un égal volume d'eau. Adapter ensuite une double tubulure portant respectivement une ampoule à brome et un réfrigérant à reflux. Par ailleurs, dissoudre I86 g (I mole) de chlorhydrate de morpholinochloréthane dans un minimum d'eau (environ 200 ml). Ajouter par petites fractions en agitant, I52 g (I,I moles) de K_2CO_3. Agiter énergiquement de façon à obtenir une solution limpide. Laisser reposer. Dans ces conditions, le morpholinochloréthane forme en surface une couche huileuse que l'on sépare par décantation (Note 2). On la porte alors dans l'ampoule à brome.

A la solution d'hydrazine, ajouter le morpholinochloréthane par petites portions en agitant et sous un chauffage modéré. L'opération dure dix minutes environ. Attendre alors un quart d'heure pour que la réaction très vive au départ se calme. Puis, faire bouillir à reflux pendant I h. Après ce temps, refroidir, puis alcaliniser la solution avec de la soude en pastilles jusqu'à relargage (environ 200 g). Laisser refroidir, puis extraire au tétrahydro-



R	FORMULE	RECRISTAL-LISATION FUSION	Rdt	ANALYSES		
					C%	H%
o-OCH_3	$C_{12}H_{14}O_5$ (238,23)	C_6H_6 I00-I02°	2I%	Calc. Tr.	60,50 60,34	5,92 5,90
m-OCH_3	"	H_2O/EtOH I06-I08°	25%	Calc. Tr.	60,50 60,62	5,92 5,85
p-OCH_3	"	C_6H_6 I23°	20%	Calc. Tr.	60,50 60,47	5,92 5,95
o-CH_3	$C_{12}H_{14}O_4$ (222,23)	C_6H_6 I02°	26%	Calc. Tr.	64,85 64,65	6,35 6,33
m-CH_3	"	C_6H_6 II2-II3°	25%	Calc. Tr.	64,85 64,78	6,35 6,45
p-CH_3	"	C_6H_6 II7°	35%	Calc. Tr.	64,85 64,92	6,35 6,45
o-OH	$C_{11}H_{12}O_5$ (224,2I)	iPrOH I43-I44°	I8%	Calc. Tr.	58,92 58,42	5,40 5,30
m-OH	"	C_6H_6/EtOH I39-I40°	24%	Calc. Tr.	58,92 58,84	5,40 5,22

Tableau XXV : Acides α-méthyl β-aroyllactiques



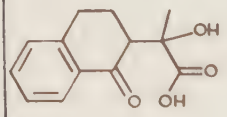
R	FORMULE	RECRISTAL-LISATION FUSION	Rdt	ANALYSES		
					C%	H%
p-OH	$C_{11}H_{12}O_5$ H_2O (242,21)	H_2O 158-160°	80%	Calc.	54,54	5,82
				Tr.	54,25	5,81
m-Br	$C_{11}H_{11}O_4Br$ (287)	i $(Pr)_2O$ 121-122°	42%	Calc.	46,01	3,85
				Tr.	46,13	3,90
p-Br	"	i $(Pr)_2O$ 121-122°	33%	Calc.	46,01	3,85
				Tr.	46,08	3,90
m-Cl	$C_{11}H_{11}O_4Cl$ (242,65)	C_6H_6 83-84°	29%	Calc.	54,44	4,57
					54,57	4,61
p-Cl	"	i $(Pr)_2O$ 100°	32%	Calc.	54,44	4,57
					54,40	4,45
m-OC_2H_5	$C_{13}H_{16}O_5$ (252,26)	AcOEt 78-79°	30%	Calc.	61,89	6,39
				Tr.	61,81	6,34
		C_6H_6 125°	28%	Calc.	66,65	6,02
				Tr.	66,52	6,07

Tableau XXVI : Acides α-méthyl β-aroyllactiques

furanne (I50-I50-I00 ml). Sécher la phase organique sur K_2CO_3 anhydre, éliminer le solvant par distillation au bain-marie (E = 64°). Distiller sous vide de la trompe. E_{II} = I25-I29°. Rdt : 57% (82 g).

Notes -

Note I : Le produit commercial étant à 98%, la réaction en exigera 255 g.

Note 2 : Le rendement en morpholinochloréthane ainsi préparé est d'environ 80%. On peut majorer les quantités relatives des matières premières en conséquence.

Note 3 : Les aminoalcoylhydrazines se décomposent lentement et sont à conserver au congélateur.

Aminoalcoyl-hydrazines	Rdt %	E/mm Hg	n_D/C°	d	R.M.	Litt.
Morpholino-éthyl hydrazine	68	I25/I2	I,49I0/20	I,050/20	Calc. 40,43 Tr. 40,39	I40
Pipéridino-éthyl-hydrazine	68,5	II4/I2	I,4928/22	0,955/22	Calc. 43,32 Tr. 43,56	I4I
Diméthylamino-éthyl-hydrazine	40	60/II	I,4547/2I	0,90I/2I	Calc. 3I,38 Tr. 3I,04	I42
Diméthylamino-propyl-hydrazine	72	83/I2	I,4600/23	0,895/23	Calc. 36,03 Tr. 35,84	I43

Tableau XXVII : Constantes des alcoylaminoalcoyl-hydrazines

2) - SYNTHESE DES AMINOALCOYL-2 METHYL-4 PHENYL-6 PYRIDAZONES-3

Les aminoalcoylpyridazones (tableaux XXVIII à XXXIII) ont été préparées indifféremment soit par action d'un halogénure d'aminoalcoyle en milieu basique (voie A) soit par action d'une aminoalcoylhydrazine sur des acides du type I (voie B). Les deux voies ont été illustrées dans le cas de la synthèse de la diméthyl-2,4 phényl-6 pyridazone-3 I9.

3) - SYNTHESE DU MORPHOLINOETHYL-4 OXO-5 PHENYL-2 DIAZA-3,4 BICYCLO (4-I-0) HEPTENE-2 29

Préparation de l' α, β -dibromopropionate de méthyle 69

Dans un ballon de Claisen muni d'une colonne de Vigreux d'un litre, introduire I29 g (I,5 moles) d'acrylate de méthyle et 400 ml d'acide acétique cristallisable. Ajouter goutte à goutte 240 g (I,5 moles) de brome, au moyen d'une ampoule à brome. Refroidir le mélange. L'addition terminée, distiller sous vide de la trompe.
E_{I7} = II0° . Rdt : 90%

Préparation de l'anhydride cyclopropane cis carboxylique 72

Cyclopropane tricarboxylate de méthyle et d'éthyle 70

Dans un ballon à fond rond muni d'un réfrigérant à reflux, traiter I60 g (I mole) de malonate d'éthyle avec une solution de 46 g (2 at-g) de sodium dans 500 ml d'alcool absolu et ajouter immédiatement 246 g (I mole) d' α, β -dibromopropionate de méthyle. Le mélange s'échauffe fortement et après quelques minutes doit présenter une réaction neutre envers du papier tournesol humide. L'alcool est chassé sous vide et le résidu est traité par de l'eau qui dissout le NaBr qui avait cristallisé et permet la décantation de l'ester huileux. Ce dernier est rassemblé dans le minimum d'éther que l'on lave à l'eau et sèche.
$E_{I,5}$ = I30 - I32° Rdt : 79% n_D^{2I} = I,445°

Acide cyclopropane tricarboxylique 7I

Dans un ballon tricol de 2 litres muni d'un agitateur et d'un réfrigérant à reflux, on introduit une solution de I60 g (4 moles) de NaOH dans 400 ml d'eau, puis on ajoute 400 ml de MeOH. On met l'agitation en marche et ajoute, goutte à goutte, 244 g (I mole) du triester 70. Le sel de sodium de l'acide tricarboxylique se sépare en même temps que l'on constate un fort échauffement du mélange réactionnel. Ce dernier est porté à reflux pendant I heure, puis refroidi à 0°. Dans ces conditions, le sel de Na cristallise. Il est filtré et séché sous vide. Le sel est ensuite dissous dans 500 ml d'eau puis la solution aqueuse est acidifiée par 360 ml d'HCl concentré (pH I-2) et extraite à l'éther en continu pendant 72 h. Sécher la solution éthérée sur $CaCl_2$ et évaporer le solvant. L'acide tricarboxylique est obtenu sous forme de cristaux blancs fondant à I65°. Rdt : 75%.

Anhydride de l'acide cyclopropane cis dicarboxylique 72

Chauffer l'acide tricarboxylique 7I au bain de Wood vers I80-I90°. On constate le dégagement de CO_2 et il reste un résidu huileux jaune-brunâtre qui, lorsqu'on le distille, se déshydrate et passe vers 260°. Le distillat se prend en masse en se refroidissant et est à considérer comme étant un mélange d'acide et d'anhydride. Ce dernier peut être obtenu pur par lavage du distillat avec de l'éther, dans lequel l'anhydride est peu soluble. Cet anhydride cristallise sous forme d'aiguilles brillantes. F = 54-55°.

Acide benzoyl-I cyclopropane carboxylique-2 28

Dans une suspension de 50 g d'$AlCl_3$ dans 480 ml de benzène absolu contenu dans un tricol d'un litre, ajouter, goutte à goutte, 20 g d'anhydride en solution dans 360 ml de benzène absolu. L'addition se fait à température ordinaire, en agitant mécaniquement. Il se forme un précipité blanc jaunâtre que l'on laisse reposer une nuit. Ajouter ensuite, en agitant et goutte à goutte, I00 ml d'eau et 24 ml d'HCl concentré à la solution maintenue à 0°. Continuer à agiter 40 minutes, puis évaporer sous pression réduite le benzène en excès. Pendant que le résidu est encore mou, le transvaser dans un bécher, rincer à l'eau chaude et porter au bain de glace. Filtrer ensuite sur Buchner. Rincer le précipité à l'eau chaude additionnée d'un peu d'HCl concentré, puis dissoudre le produit dans une solution

de CO_3Na_2 à I0%, chauffer avec du charbon actif et filtrer. On acidifie ensuite par HCl I/2 en refroidissant au bain de glace. L'acide attendu précipite blanc et on le recristallise dans $CHCl_3$. F = I46° Litt.(56) = I46°. Rdt : 77%

Morpholinoéthyl-4 oxo-5 phényl-2 diaza-3,4 bicyclo (4-I-0) heptène-2 29

Dissoudre I9 g (0,I mole) d'acide 28 dans 500 ml de BuOH chaud. Ajouter I4,4 g (0,I mole) de morpholinoéthylhydrazine et distiller l'azéotrope binaire butanol - eau qui passe à 92°5. Evaporer l'excès de BuOH. Il reste une huile jaunâtre qui cristallise à température ordinaire. La base est recristallisée dans l'oxyde d'isopropyle et fond à 67°. Rdt : 92%.

4) - SYNTHESE DE LA MORPHOLINOETHYL-2 METHYL-5 PHENYL-6 PYRIDAZONE-3 73

Préparation de la bromopropiophénone 74

Dans un ballon de Claisen munid'une colonne de Vigreux de I00 ml, introduire I3,4 g (0,I mole) de propiophénone et 25 ml d'acide acétique cristallisable. Ajouter goutte à goutte I6 g (0,I mole) de brome au moyen d'une ampoule à brome. Refroidir le mélange, puis le distiller. E_{16} = I40-I45°. Rdt : 90%

Action du malonate d'éthyle sodé sur la bromopropiophénone 74 Obtention de 75

Dans un ballon à fond rond de 200 ml, traiter I6 g (0,II mole) de malonate d'éthyle avec une solution de 2,5 g (0,II mole) de sodium dans 50 ml d'alcool absolu. Le malonate sodé forme une masse blanche gélatineuse. Laisser reposer I0 minutes, puis ajouter en 2 ou 3 fois la bromopropiophénone. Refroidir au bain de glace. Surmonter le ballon d'un réfrigérant à reflux et porter au bain-marie 0,5 h. Chasser l'excès d'alcool sous vide et traiter le résidu par suffisamment d'eau pour dissoudre le NaBr cristallisé. La couche organique

est rassemblée par 50 ml d'éther et décantée. Laver la couche éthérée à l'eau. Sécher sur $MgSO_4$ et distiller. E_{17} = I80-I90°. Rdt : 37% n_D^{2I} = I,5080

Morpholinoéthyl-2 méthyl-5 phényl-6 pyridazone-3 73

Saponification de l'ester 75

Traiter 28 g (0,I mole) d'ester 75 dans 60 ml d'alcool absolu, par 30 ml de soude concentrée. Porter le mélange à reflux pendant I h. Verser dans l'eau (formation d'un précipité blanc). Extraire les neutres à l'éther, puis acidifier la couche aqueuse par H_2SO_4 I0 N (pH I-2) et extraire à nouveau l'éther. Sécher la couche éthérée acide sur $MgSO_4$ et évaporer le solvant au bain-marie. On recueille une huile jaune cristallisable par trituration avec de l'éther de pétrole. F = I54°. Litt. (I27) I58°.

Condensation avec l'hydrazine - Méthyl-5 phényl-6 pyridazinone -3 78

L'acide (benzoyléthyl-I) malonique 76 obtenu précédemment est condensé avec l'hydrazine (0,I mole) dans le butanol et la solution est portée à reflux pendant I heure. Par évaporation du butanol il y a décarboxylation et formation de cristaux jaunâtres recristallisés dans l'alcool absolu. Rdt : 54% F = I33°.

Bromhydrate de méthyl-5 phényl-6 pyridazone-3

Dissoudre I8,8 g (0,I mole) de méthyl-5 phényl-6 pyridazinone-3 dans 35 ml d'acide acétique cristallisable, chauffer la solution à 50° et ajouter, goutte à goutte, I6 g (0,I mole) de brome en refroidissant. Il y a dégagement d'acide bromhydrique. Laisser au repos 8 h. Ajouter 50 ml d'éther. Il se forme des cristaux blancs que l'on lave à l'éther et sèche. F = I95°. Rdt : I00% .

Lors de la recristallisation du produit dans l'alcool on constate une perte d'acide bromhydrique mise en évidence par le dosage du brome. Ce phénomène a déjà été signalé par GABRIEL et COLMAN (I44) pour le bromhydrate de phényl-6 pyridazone-3.

Méthyl-5 phényl-6 pyridazone-3 78

Dissoudre 27,7 g (0,I mole) de bromhydrate de méthyl-5 phényl-6 pyridazone-3 dans 75 ml d'acide acétique cristallisable. Ajouter 8,2 g (0,I mole) d'acétate de sodium fondù et pulvérisé. Chauffer à reflux I h. Evaporer l'acide acétique sous vide au bain-marie jusqu'à obtention d'un résidu sec. Reprendre par l'eau. Porter à ébullition pendant I0 mn. L'acétate de sodium se dissout dans l'eau et la suspension est refroidie dans la glace. Filtrer et laver à l'eau, puis sécher et recristalliser dans l'alcool à 75°.
Rdt : 70%. F = 2I2-2I4°.

Morpholinoéthyl-2 méthyl-5 phényl-6 pyridazone-3 79

Dissoudre I8,6 g (0,I mole) de méthyl-5 phényl-6 pyridazone-3 dans l'alcool méthylique. Y ajouter I4 g (0,2 mole + léger excès) de potasse en pastilles et I8,6 g (0,I mole) de chlorhydrate de morpholinochloréthane. Porter à reflux 2 heures. Filtrer le KCl formé, puis évaporer le méthanol. Recristalliser le résidu dans de l'eau. Rdt : 72%. F = II0°

5) - SYNTHESE DU N-OXYDE DE L'Ag 246 (Ag 28I)

Dissoudre 2I g (0,07 mole) de morpholinoéthyl-2 méthyl-4 phényl-6 pyridazone-3 dans 300 ml d'acétone. Ajouter le même poids d'eau oxygénée à 30% et abandonner ce mélange dans une capsule plate pendant 3 jours. Après évaporation de la majeure partie de l'acétone, évaporer la solution aqueuse sous vide de la cloche sulfurique. Le résidu cristallin jaunâtre étudié chromatographiquement est un mélange d'Ag 246 et de son N-oxyde.

Traiter le résidu par I00 ml d'eau distillée et chauffer légèrement jusqu'à dissolution. Extraire par 3 x 50 ml d'éther. On récupère l'Ag 246 n'ayant pas réagi par séchage et évaporation de couches éthérées.

Traiter ensuite la couche aqueuse par 40 g de sulfate d'ammonium. Le N-oxyde est séparé par relargage et extrait par

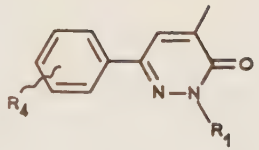
3 x 50 ml de chloroforme. Sécher sur $MgSO_4$ anhydre et évaporer le solvant sous vide de la trompe à eau au bain-marie tiède. Laver plusieurs fois à l'acétate d'éthyle. Purifier par lavage au benzène chaud. Le N-oxyde est obtenu avec un rendement de 40%.

6) - SYNTHESE DE L'AMIDE : Ag 29I

Porter à reflux dans la morpholine en excès I3,6I g (0,05 mole) d'ester 5I pendant 24 h. Après ce temps évaporer la morpholine n'ayant pas réagi et laver le résidu huileux obtenu par de l'oxyde d'isopropyle.

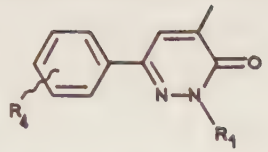
Triturer le résidu dans très peu d'eau distillée et filtrer. On obtient I4,46 g (92%) d'une poudre blanche que l'on recristallise dans l'alcool absolu.

Les tableaux XXVIII à XXXIII ci-après rassemblent les constantes des pyridazones obtenues.



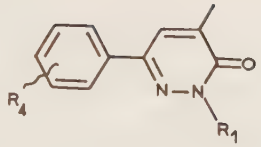
R_I	R_4	CODE	FORMULE	RECRISTAL-LISATION FUSION CAP.	Rdt*		ANALYSES C%	ANALYSES H%	ANALYSES N%
H	H	-	$C_{II}H_{I0}N_2O$	EtOH 50% I90°	95%	Calc. Tr.	70,94 7I,04	5,4I 5,37	I5,04 I5,26
- C_6H_5	H	-	$C_{I7}H_{I4}N_2O$	AcOEt I93°	9I,5%	Calc. Tr.	77,83 77,79	5,37 5,39	I0,68 I0,67
-$(CH_2)_2$-N⟨O⟩	H	Ag 246	$C_{I7}H_{2I}O_2N_3$ HCl	EtOH/H_2O 220°	77% * 74%	Calc. Tr.	60,79 60,70	6,60 6,45	I2,5I I2,54
-$(CH_2)_2$-N⟨⟩	H	Ag 248	$C_{I8}H_{23}ON_3$ HCl	EtOH/Et_2O 263-264°	70%	Calc. Tr.	64,75 64,32	7,24 7,25	I2,58 I3,05
- CH_2-N⟨O⟩	H	Ag 250	$C_{I7}H_{I9}O_2N_3$	i $(Pr)_2O$ II4°	85%	Calc. Tr.	67,34 67,2I	6,7I 6,58	I4,73 I5,0I
-$(CH_2)_3$-N⟨O⟩	H	Ag 263	$C_{I8}H_{23}O_2N_3$	$(Me)_2CO$ 87°	57% (HCl)	Calc. Tr.	68,98 68,80	7,40 7,50	I3,4I I3,59

Tableau XXVIII : (*) Voir note sous le tableau XXXIII



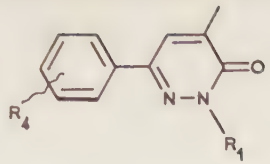
R_I	R_4	CODE	FORMULE	RECRISTAL-LISATION FUSION CAP.	Rdt *		ANALYSES C%	ANALYSES H%	ANALYSES N%
-(CH$_2$)$_2$-N⟨O⟩	o-OH	Ag 276	$C_{17}H_{21}O_3N_3$	isPrOH I43°	60%	Calc. Tr.	64,74 64,73	6,7I 6,59	I3,33 I3,6I
-(CH$_2$)$_2$-N⟨O⟩	m-OH	Ag 272	$C_{17}H_{21}O_3N_3$ HCl	EtOH 232°	22,7%	Calc. Tr.	58,03 58,05	6,30 6,48	II,94 II,63
-(CH$_2$)$_2$-N⟨O⟩	p-OH	Ag 252	$C_{17}H_{21}O_3N_3$ H_2O	EtOH 30% I05-I07°	84,6%	Calc. Tr.	6I,24 6I,40	6,95 6,89	I2,60 I2,84
-(CH$_2$)$_2$-N⟨O⟩	o-Cl	Ag 267	$C_{17}H_{20}O_2N_3Cl$ HCl	EtOH 204-205°	54% (base)	Calc. Tr.	54,99 54,7I	5,97 5,78	II,34 II,34
-(CH$_2$)$_2$-N⟨O⟩	m-Cl	Ag 268	$C_{17}H_{20}O_2N_3Cl$	EtOH 95% I3I°	30,3%	Calc. Tr.	60,98 60,73	6,32 5,88	I2,59 I2,67
-(CH$_2$)$_2$-N⟨O⟩	p-Cl	Ag 259	$C_{17}H_{20}O_2N_3Cl$	EtOH 95% I06°	-	Calc. Tr.	6I,I6 60,96	6,03 5,80	I2,58 I2,55

Tableau XXIX : (*) Voir note sous le tableau XXXIII



R_1	R_4	CODE	FORMULE	RECRISTAL-LISATION FUSION CAP.	Rdt *		ANALYSES C%	ANALYSES H%	ANALYSES N%
$-(CH_2)_2-N$ O	o-CH_3	Ag 269	$C_{18}H_{23}O_2N_3$ HCl	EtOH 213-215°	57%	Calc.	61,79	6,91	12,01
						Tr.	61,80	7,06	12,17
$-(CH_2)_2-N$ O	m-CH_3	Ag 264	$C_{18}H_{23}O_2N_3$ HCl	EtOH 179°	28% (HCl)	Calc.	61,79	6,91	12,01
						Tr.	61,65	7,01	12,21
$-(CH_2)_2-N$ O	p-CH_3	Ag 255	$C_{18}H_{23}O_2N_3$	EtOH/H_2O	32% (HCl)	Calc.	68,98	7,40	13,41
						Tr.	68,59	7,22	13,59
$-(CH_2)_2-N$ O	o-OCH_3	Ag 258	$C_{18}H_{23}O_3N_3$	EtOH 143°	32% (HCl)	Calc.	65,63	7,04	12,75
						Tr.	65,74	7,03	12,26
$-(CH_2)_2-N$ O	m-OCH_3	Ag 270	$C_{18}H_{23}O_3N_3$ HCl	EtOH 208-209°	28,7%	Calc.	59,09	6,61	11,48
						Tr.	58,95	6,59	11,33
$-(CH_2)_2-N$ O	p-OCH_3	Ag 254	$C_{18}H_{23}O_3N_3$	EtOH 95% 92°	60%	Calc.	65,63	7,04	12,76
						Tr.	65,91	6,81	12,78

Tableau XXX : (*) Voir note sous le tableau XXXIII



R_I	R_4	CODE	FORMULE	RECRISTAL-LISATION FUSION CAP.	Rdt *		ANALYSES C%	ANALYSES H%	ANALYSES N%
$(CH_2)_2$-N(CH$_3$)-$(CH_2)_2$-N	H	Ag 266	$C_{18}H_{24}ON_4$ 2 HCl	EtOH 235°	79% *	Calc. Tr.	56,10 56,23	6,80 6,85	14,54 14,54
$(CH_2)_2$-N(CH$_3$)$_2$	p-OH	Ag 256	$C_{15}H_{19}O_2N_3$	iPrOH I40-I44°	-	Calc. Tr.	65,91 66,03	7,00 6,90	15,37 15,73
$(CH_2)_2$-N(C_2H_5)$_2$	H	Ag 249	$C_{17}H_{23}ON_3$ HCl	EtOH I98°	71% *	Calc. Tr.	63,45 63,20	7,51 7,05	13,05 12,90
$(CH_2)_2$-N→O	H	Ag 281	$C_{17}H_{21}O_3N_3$	C_6H_6 I38°	40%	Calc. Tr.	64,74 63,30	6,71 6,68	13,33 13,30
$(CH_2)_2$-N	m-Br	Ag 278	$C_{17}H_{20}O_2N_3Br$	iPrOH I26-I27°	71%	Calc. Tr.	53,71 53,51	5,33 5,27	11,10 11,09
$(CH_2)_2$-N	p-Br	Ag 275	$C_{17}H_{20}O_2N_3Br$	iPrOH II6-II7°	76,4%	Calc. Tr.	53,71 53,40	5,33 5,04	11,10 10,76

Tableau XXXI : (*) Voir note sous le tableau XXXIII

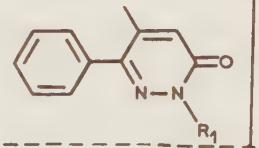
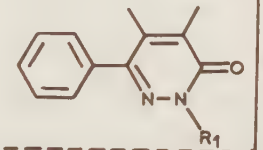
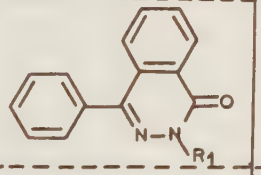
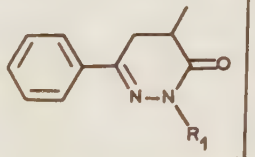
STRUCTURE	CODE	FORMULE	RECRISTAL-LISATION FUSION CAP.	Rdt *		ANALYSES		
						C%	H%	N%
	Ag 273	$C_{I7}H_{2I}O_2N_3$ (299,36)	H_2O II0°	72%	Calc. Tr.	68,20 67,66	7,02 7,I4	I4,04 I3,95
	Ag 257	$C_{I8}H_{23}O_2N_3$ (3I3,38)	$(Me)_2CO$ I25°	67%	Calc. Tr.	68,98 68,74	7,40 7,28	I3,4I I3,48
	Ag 27I	$C_{20}H_{2I}O_2N_3$ (335,39)	iPrOH I54°	66,5%	Calc. Tr.	7I,6I 7I,67	6,3I 6,48	I2,53 I2,77
	Ag 277	$C_{I7}H_{23}ON_3$, HCl (337,5)	MeOH I94°	30%	Calc. Tr.	60,43 60,I7	7,20 7,I0	I3,06 I3,00

Tableau XXXII : (*) Voir note sous le tableau XXXIII

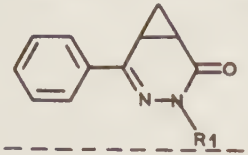
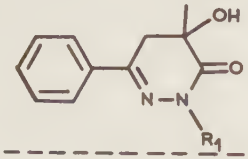
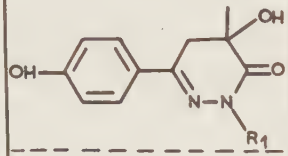
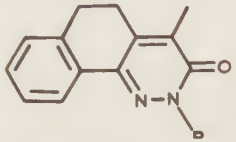
STRUCTURE	CODE	FORMULE	RECRISTAL-LISATION FUSION CAP.	Rdt*		ANALYSES C%	ANALYSES H%	ANALYSES N%
	Ag 274	$C_{17}H_{21}O_2N_3$ (299,36)	i$(Pr)_2O$ 67°	92%	Calc.	68,20	7,02	I4,04
					Tr.	68,05	7,02	I4,I5
	Ag 262	$C_{17}H_{23}N_3O_3$ HCl (353,86)	EtOH/Et_2O 226°	75%	Calc.	57,69	6,55	II,87
					Tr.	57,88	6,58	I2,08
	Ag 253	$C_{17}H_{23}N_3O_4$,HCl (369,84)	EtOH/Et_2O 242°	6I,6% (base)	Calc.	55,20	6,26	II,36
					Tr.	55,82	6,33	II,44
	Ag 279	$C_{19}H_{23}O_2N_3$,HCl (36I,86)	EtOH 95% 256°	60,5%	Calc.	63,06	6,68	II,6I
					Tr.	63,24	7,03	II,66

Tableau XXXIII : (*) R_I = CH_2-CH_2-N◯C. Les rendements suivis d'un astérisque sont calculés à partir de la pyridazone correspondante (voie A). Les rendements non suivis d'un astérisque sont calculés à partir du γ-céto-acide correspondant (voie B).

BIBLIOGRAPHIE

I) P. CORDIER - C.R. Acad. Sci., I936, 202, I 440 .

2) M. CHAKER - Thèse Doctorat Pharmacie, Strasbourg, I958 .

3) M. CHAKER et J. SCHREIBER - C.R. Acad. Sci., I958, 246, 3 646 .

4) C. ARMENGAUD - Thèse Doctorat Pharmacie, Strasbourg, I96I .

5) C. ARMENGAUD, C.G. WERMUTH et J. SCHREIBER - C.R. Acad. Sci., I962, 254, 2 I8I .

6) C. ARMENGAUD - C.R. Acad. Sci., I962, 254, 3 696.

7) P. CORDIER, J. SCHREIBER et C.G. WERMUTH - C.R. Acad. Sci., I960, 250, I 668 .

8) C.G. WERMUTH et J. SCHREIBER - Bull. Soc. chim., I965, 2 242 .

9) A.I. SCOTT - Interpretation of the Ultraviolet Spectra of Natural Products, Pergamon Press, New York, I964, p. I04 .

I0)K.W. ROSENMUND, E. GLET et F. POHL - Arch. Pharm., I954, 287, 44I .

II)YU A. ARBUZOV et E.I.KLIMONOVA- Zh. Obshch. Khim. I962, 32, 3 676 ; cf. C.A. I963, 58, I2 4I6 .

I2)R.E. LUTZ, P.S. BAILEY, C.K. DIEN et J.W. RINKER - J. amer. chem. Soc., I953, 75 , 5 039 .

I3)F. MAYER et G. STAMM - Ber., I923, 56, I 424 .

I4)J.BOGART et J.H. RITTER - J. amer. chem. Soc., I925, 47, 526 .

I5)S.DIXON, H.GREGORY et L.F. WIGGINS - J. chem. Soc., I949, 2 I39 .

I6)L.J. BELLAMY - The infra-Red Spectra of complex Molecules, 2ème Edition, J. WILEY & Sons, New York, I958, p. 52 .

I7)E.R. ALEXANDER et A. MUDRAK - J. amer. chem. Soc., I950, 72, 3 I94 .

I8)F. KROLLPFEIFFER et W. SCHÄFER - Ber., I923, 56, 63I .

I9) L.F. SOMERVILLE et C.F.H. ALLEN - Organic Syntheses, 5ème Edition, J. WILEY & Sons, New York, I943, T. 2 , p. 8I .

20) R. RAMBAUD et M.L. DONDON - C.R. Acad. Sci., 1946, 223, 381.

21) P. CORDIER - Bull. Soc. chim., 1956, 564.

22) W.D. DAIST, E.R. BLOUT, F.C. UHLE et R.C. ELDERFIELD - J. org. Chem., 1941, 6, 273.

23) W. COCKER et S. HORNSBY - J. chem. Soc., 1947, 1 157.

24) A.W. NINEHAM et R.A. RAPHAEL - J. chem. Soc., 1949, 118.

25) E. RAMIREZ et M.B. RUBIN - J. amer. chem. Soc., 1955, 77, 3 768.

26) E. FISCHER - Ann. Chem., 1886, 236, 147.

27) F. ACH - Ann. Chem., 1889, 253, 44.

28) E. JUCKER et R. SUESS - Helv. chim. Acta, 1959, 42, 2 506.

29) H. GUTMANN et O. ISLER - Brev. américain 2 783 232, 1957 : cf. C.A. 1957, 51, 10 591 a.

30) P. SCHMIDT et J. DRUEY - Helv. chim. Acta, 1954, 37, 134.

31) P. SCHMIDT et J. DRUEY - Helv. chim. Acta, 1954, 37, 1467.

32) S.M. Mc ELVAIN et A. JELINEK - J. amer. chem. Soc., 1943, 65, 2 236.

33) A. SONN - Ann. Chem., 1935, 518, 290.

34) R.H. WILEY et Ch. JARBOE - J. amer. chem. Soc., 1955, 77, 403.

35) R.H. WILEY et Ch. JARBOE - J. amer. chem. Soc., 1956, 78, 624.

36) R.H. WILEY et C.L. DE SILVA - J. amer. chem. Soc., 1956, 78,4683.

37) R.H. WILEY et H.G. ELLERT - J. amer. chem. Soc., 1955, 77, 5 187.

38) C.G. WERMUTH - Agressologie, 1965, 6, 383.

39) M. PRASAD et C.G. WERMUTH - Bull. Soc. chim., 1968, 629.

40) M. PRASAD et C.G. WERMUTH et J. SCHREIBER - Bull. Soc. chim., 1967, I 379.

41) F. REICHENEDER et K. DURY - Brev. allemand I 086 238, 1959 ; cf. C.A. 1962, 56, 5 982 h.

42) M. TISLER et B. STANOVNIK - Advances in heterocyclic chemistry Ed. A.R. Katritzky et A.J. BOULTON, Academic Press, New York, 1968, Vol. 9 p. 225.

43) W.G. OVEREND, L.M. TURTON et L.F. WIGGINS - J. chem. Soc., 1950, 3 500.

44) A. OPPENHEIM - Ber., I902, 34, 4 23I .

45) E.A. STECK et F.C. NACHOD - J. amer. chem. Soc., I957, 79, 4 408.

46) F.G. BADDAR, A.E. HABASHI et A.K. FATEEN - J. chem. Soc., I965, 3 342 .

47) T. ABDEL NOUR, F.G. BADDAR et A.K. FATEEN - J. chem. Soc., I964, 5 302 .

48) S. DIXON et L.F. WIGGINS - J. chem. Soc., I950, 3 236 .

49) W.G. OVEREND et L.F. WIGGINS - J. chem. Soc., I947, 549 .

50) K. EICHENBERGER, R. ROMETSCH et J. DRUEY - Helv. chim. Acta, I954, 37, I 298 .

5I) K. DURY - Angew. Chem., I965, 77, 282 .

52) F. REICHENEDER et K. DURY - Brev. français I 330 399, I963 ; cf. C.A. I963, 59, I4 005 d .

53) Y.S. SHABAROV, N.I. VASILIEV, N.K. MAMAEVA et R.Y. LEVINA - Zh. Obshch. Khim., I963, 33, I 206 ; cf. C.A. I963, 59, II 490 b.

54) F.G. BADDAR, N. LATIF et A.A.NADA - J. chem. Soc., I965, 7 005 .

55) G. MAIER - Chem. Ber., I966, 99, I 229 .

56) G. MAIER - Chem. Ber., I965, 98, 2 438 .

57) G. LECLERC et C.G. WERMUTH - Bull. Soc. chim., I967, I 307 .

58) G. von FODOR et P. SZARVAS - Ber., I943, 76, 334 .

59) W.S. JOHNSON et J.A. MARSHALL - J. org. Chem., I963, 28, 42I .

60) P. BOUCHET, J. ELGUERO et R. JACQUIER - Tetrahedron, I966, 22, 2 46I .

6I) G. LECLERC et C.G. WERMUTH - Bull. Soc. chim., I968, 4I23 .

62) E.J. COREY et M. CHAYKOVSKY - J. amer. chem. Soc. I965, 87, I353.

63) E.J. COREY et M. CHAYKOVSKY - J. amer. chem. Soc. I962, 84, 867 .

64) C. AGAMI, Bull. Soc. chim. I967, I39I .

65) C. KAYSER, B.M. TROST, J. BEESON et J. WEINSTOCK,- J. org. Chem., I965, 30, 3 972 .

66) B. LOEV, M.F. KORMENDY et K.M. SNADER - Chem. Ind. I964, 4I,I7I0.

67) A. LESPAGNOL et J. DEPREY - Bull. Soc. chim., I962, I II7 .

68) H. METZGER et K. SEELERT, Z. Naturforsch., I963, I8 b, 335 .

69) H. METZGER, H. KÖNIG et K. SEELERT - Tetrahedron Letters, I964, 867 .

70) G. LECLERC et C.G. WERMUTH - Bull. Soc. chim., I969, à paraître .

7I) L.L. Mc COY - J. amer. chem. Soc., I958, 80, 6 568 .

72) L.L. Mc COY - J. org. chem., I960, 25, 2 078 .

73) R. FRAISE et R. JACQUIER - Bull. Soc. chim., I957, 986 .

74) R. FRAISE - Bull. Soc. chim., I959, I I02 .

75) D.H. DEUTSCH et E.R. BUCHMAN - Experientia, I950, 6, 462 .

76) K.B. WIBERG, R.K. BARNES et J. ALBIN - J. amer. chem. Soc., I957, 79, 4 994 .

77) E.H. RODD - Chemistry of carbon compounds, Elsevier Bull. Co, Amsterdam, I953, vol. 2, p . 23 .

78) W. Von DOERING et P. La FLAMME - J. amer. chem. Soc., I956, 78, 5 447 .

79) K.J. RINEHART Jr, et T.V. Van AUKEN - J. amer. chem. Soc., I960, 82, 5 25I .

80) J.M. EMSLEY, J. FEENEY et C.H. SUTCLIFFE - High Resolution N.M.R. Spectroscopy, Pergamon Press, Oxford, I966, T.2 , p. 690 .

8I) W.G. WOODS - J. org. chem., I958, 23, II0 .

82) C.H. DE PUY - Accounts of chemical Research, I968, I, 33 .

83) A. HASSNER et L.A. LEVY - J. Amer. chem. Soc., I965, 87, 4 203 .

84) A. HASSNER et F.W. FOWLER - J. org. chem., I968, 33, 2 686 .

85) J.M. EMSLEY, J. FEENEY et C.H. SUTCLIFFE - High Resolution N.M.R. Spectroscopy - Pergamon Press, Oxford , I966, T.2 p. 72I .

86) M. FRANCK - NEUMANN et G. LECLERC - Tetrahedron Letters, à paraître

87) T.V. Van AUKEN et K.L. RINEHART - J. amer. chem. Soc., I962, 84, 3 736 .

88) H. STAUDINGER et A. GAULE - Ber., I9I6, 49, I 897 .

89) M. FRANCK-NEUMANN - Thèse Doctorat d'Etat, Strasbourg, I968 .

90) E. BUCHNER - Ber., I888, 2I, 2 637 .

91) E. BUCHNER - Ber., I890, 23, 70I .

92) D.E. Mc GREER, R.S. Mc DANIEL et M.G. VINJE - Can. J. Chem. I965, 43, I 389.

93) M. FRANCK-NEUMANN - Angew. Chem., I968, 80, 42 .

94) E. ROTHSTEIN et W.G. SHOFIELD - J. Chem. Soc., I965, 4 566 .

95) I. ELPHIMOFF - FELKIN et M. VERRIER - Tetrahedron Letters, I968, I 5I5 .

96) H. HELLMANN et I. LÖSCHMANN - Chem. Ber., I956, 89, 594 .

97) G. SCHEURER, O. SCHLICHTING et A. AMANN - Brev. allemand, I,029, 00I, I958, Cf. C.A., I960, 54, I9 729 f .

98) R. PAUL- Bull. Soc. chim., I933, 53, I 489 .

99) H. KUNSTEDT et G. WAGNER - Arch. Pharm., I968, 30I, 660 .

I00) J. KINUGAWA, M. OCHIALI et H. YAMAMOTO - Yakugaku Zasshi, I960, 80, I559 ; Cf. C.A. I96I, 55, I0 46I .

I0I) F. ARNDT Angew. Chem., I949, 6I, 397 .

I02) G. ROSSEELS - Bull. Soc. chim. Belges, I964, 73, 532 .

I03) W. KIRMSE - Carbene Chemisty, Ed. A.T. Blomquist, Academic Press., New York, Londres, I964, p. I06 .

I04) H.M. FREY et I.D.R. STEVENS - J. amer. chem. Soc., I962, 84,2647.

I05) L.A. PAQUETTE - J. amer. Chem. Soc., I964, 86, 4 096 .

I06) T. NAKAGOME, A. KOBAYASHI et A. MISAKI - Chem. Pharm. Bull.(Tokyo), I966, I4, I 074 .

I07) M. ROBBA, B. ROQUES et Y. LE GUEN - Bull. Soc. chim., I967, 4220.

I08) R.C. EVANS et F.Y. WISELOGLE - J. amer. chem. Soc., I945, 67, 60.

I09) E.A. PRILL et S.M. Mc ELVAIN - Organic Syntheses, 5ème édition. New York, I948, Vol. 2 , p. 4I9

II0) S.G. GABRIEL et F. MULLER - Ber., I895, 28, I830

III) T. ITAI et S. KAMIYA - Chem. Pharm. Bull. Tokyo, I963, II, I073

II2) M. YANAI et T. KINOSHITA - Yakugatu Zasshi, I966, 86, II24 , cf. C.A., I967, 67, 3046 p.

II3) J. DRUEY et B.H. RINGIER - Helv. chim. Acta, I950, 34, I95

II4) W.E. FEELEY et E.M. BEAVERS - J. amer. chem. Soc. I959, 8I, 4004

II5) E. OCHIAI et I. NAKAYAMA - J. pharm. Soc. Japan, I945, 65, 7 .

II6) M. OKI, M. HIROTA et Y. MORINOTO - Bull. chem. Soc. Japan, I966, 39, I620 .

II7) Br. RADZISZCEWSKI - Ber.,I885, I8, 355 .

II8) G. LECLERC et C.G. WERMUTH - C.R. Acad. Sci., I968, 267, I242 .

II9) A. WOHL, K. ZIEGLER, A. SPAETA et E. SCHAAF, Ber., I9I9, 52, 5I .

I20) W. SCHUMANN et E. WINKELMANN, Ann. Chem., I942, 55I, 80 .

I2I) H. LABORIT, C.G. WERMUTH, B. WEBER, B. DELBARRE, Cl. CHEKLER, C. BARON et H. ROSENGARTEN - Agressologie, I965, 6, 4I5 .

I22) G. LECLERC, P. MELOUNOU et C.G. WERMUTH - Bull. Soc. chim., I967, I 099 .

I23) M. POLONOVSKI et M. POLONOVSKI - Bull. Soc. chim., I927, 4I , II86.

I24) M. CONRAD et M. GUTHZEIT - Ber., I884, I7, I I85 .

I25) G. MAIER - Institut für organische Chemie der Technischen Hochschule Karlsruhe, Communication personnelle, lettre du I5.XI.I965 .

I26) W.H. PUTERBAUGH et R.L. READSHAW - J. amer. chem. Soc., I960, 82, 3 635 .

I27) W. COCKER, L.O. HOPKINS, L. MABROUK, J. Mc CORMICK, T.B.H. Mc MURRY - J. chem. Soc., I960, 2 230 .

I28) G. TSATSAS - Ann. pharm. fr. I954, I2, 329 .

I29) E. SIEGMUND, R. CADMUS et G.A. LU - Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., I957, 95, 729 .

I30) J.B. BASSAT, E. PERETZ et F.G. SULMAN - Arch. Intern. Pharmacodyn., I959, I22, 434

I3I) H. LABORIT, C.G. WERMUTH, F. LETERRIER et C. BARON - Agressologie, I965, 6, 40I .

I32) E. JUCKER - Angew. Chem., I959, 7I, 32I .

I33) B.B. BRODIE - Actualités pharmacologiques, I7ème Série, Masson, Paris, I964, Vol. I, p. I .

I34) R.T. WILLIAMS - Detoxication Mechanisms ; the metabolism of drugs and allied compounds, J. WILEY & Sons, New York, I947 .

I35) R. KUHN et H. TRISCHMANN - Ann. Chem., I958, 6II, II7 .

I36) H. GREGORY et L.F. WIGGINS - J. chem. Soc., I949, 2 546 .

I37) CIBA Ltd, Brev. anglais 889 3I7, I962, cf. C.A. I963, 58, I2580 h.

I38) P.A. SMITH , J.H. HALL et R.O. KAN - J. amer. chem. Soc., I962, 84, 485 .

I39) A. GILLAM et E.S. STERN - Electronic Absorption Spectra of complex Molecules, Methuen , Londres, I956, p. 2I0 .

I40) A. HALPERN - Brev. américain 3 086 975, I963 ; cf. C.A. I963, 59, I0 067 h .

I4I) J.G. MICHELS, G.G. WRIGHT et G. GEVER - J. med. Chem., I966, 9 , 6I2 .

I42) J.H. BIEL, W.K. HOYA et H.A. LEISER - J. amer. chem. Soc., I959, 8I, 2 527.

I43) T.C. BRUICE et R.G. WILLIS - J. amer. chem. Soc., I965, 87, 53I .

I44) S. GABRIEL et J. COLMAN - Ber., I907, 40, 425 .

TABLE DES MATIERES

Pages *

INTRODUCTION

CHAPITRE I

I - PREPARATIONS ET PROPRIETES DE L'ACIDE α-METHYL β-BENZOYLLACTIQUE 1

1) CONDENSATION EN MILIEU ALCALIN

- acide α-méthyl β-benzoyllactique 1 (2) 96
- acides α-méthyl β-benzoylacrylique 3 et α-méthylène β-benzoylpropionique 4 (4) 97

2) CONDENSATION THERMIQUE

- α-méthyl β-benzoyllactate d'éthyle 2 (3) 98

II - ETUDE DES SYSTEMES LACTONIQUES DERIVANT DE L'ACIDE 1

- α-méthyl γ-phénylbutanolide 5 (5) 99
- acide méthyl-2 céto-4 phényl-4 butène-2 oïque 3 (6) I00
- acide méthyl-2 hydroxy-4 phényl-4 butène-2 oïque 6 (7) I0I
- acide α-méthyl β-benzoylpropionique 7 (8) I02
- actions de l'anhydride acétique obtention de l'anhydride 8, du buténolide β-γ 9 et du buténolide α-β 10 (I0)I03-I04
- isomérisation de 9 en 10 (I0)I05
- action du mélange acéto-chlorhydrique sur 5 et synthèse de 7 (I0)I05
- α-méthyl α-chloro γ-phénylbutanolide 12 (I2)I05
- buténolide 10 au départ de 12 (I2)I06

* Les numéros de page entre parenthèses se rapportent à la partie théorique.

Pages

CHAPITRE II

1) PREPARATION ET STRUCTURE DES DIHYDRO-4,5 PYRIDAZONES-3

- méthyl-4 hydroxy-4 phényl-6 dihydro-4,5 pyridazone-3 I6 (20) I07
- diméthyl-2,4 hydroxy-4 dihydro-4,5 phényl-6 pyridazone-3 I7 (20) I07

2) PREPARATION ET STRUCTURE DES PYRIDAZONES-3

- méthyl-4 phényl-6 pyridazone-3 I8 (2I) I08
- diméthyl-2,4 phényl-6 pyridazone-3 I9 par la voie A (2I) I09
- diméthyl-2,4 phényl-6 pyridazone-3 I9 par la voie B (2I) II0
- diméthyl-2,4 phényl-6 pyridazone-3 I9 par la voie C (acide cis α-méthyl β-benzoylacrylique 3) (22) II0

CHAPITRE III

I - REACTIONS D'ADDITION SUR LA DOUBLE LIAISON 4-5 DES PYRIDAZONES 3

1) REDUCTION DE DIHYDRO 4-5 PYRIDAZONES-3 ET PYRIDAZONES-3 PAR $LiAlH_4$

- réduction de la diméthyl-2,4 dihydro-4,5 phényl-6 pyridazone-3 22 (28) III
- réduction de la diméthyl-2,4 phényl-6 pyridazone-3 I9 (28) II2

2) ACTION DU METHYLURE DE DIMETHYLSULFOXONIUM SUR DES PHENYL-6 PYRIDAZONES-3

- matières premières II2-II3

  Action du méthylure de diméthylsulfoxonium sur des pyridazones-3 substituées à l'azote

  . Méthode générale II3

	Pages
. Oxo-5 phényl-2 méthyl-4 diaza-3,4 bicyclo (4-I-0) heptène-2 27	(32) II3-II4
. Morpholinoéthyl-4 oxo-5 phényl-2 diaza-3,4 bicyclo (4-I-0) heptène-2 heptène-2 29	(33) II4-II6
. Action du méthylure de diméthyl-sulfoxonium sur des pyridazones-3 méthylées en position 4 ou 5	(35) II4
Action du méthylure de diméthylsulfo-xonium sur des pyridazones-3 non substituées à l'azote	
. méthyl-2 phényl-6 pyridazone-3 25	(36) II5
. oxo-5 méthyl-4 diaza-3,4 bicyclo (4-I-0) heptène-2 27	(37) II5
. diméthyl-2,4 phényl-6 pyridazone-3 I9 au départ de I8	(37) II6
3) ACTION D'α-HALOESTERS SUR DES PYRIDAZONES-3	
- Action du monochloracétate d'éthyle sur 25	
. méthyl-4 oxo-5 carbéthoxy-7 phényl-2 diaza-3,4 bicyclo-(4-I-0) heptène-2 3I	(38) II6
. Saponification de 3I	II6
- Action du chloro-2 propionate d'éthyle sur 25	
. diméthyl-4,7 oxo-5 carbéthoxy-7 phényl-2 diaza-3,4 bicyclo (4-I-0) heptènes-2 32 et 33	(39) II7
. Décarboxylation thermique de l'acide dérivant de 3I	(4I) II8
. Saponification de 32 et 33	II7
4) ACTION DE L'AZOTURE D'IODE SUR DES PHENYL-6 PYRIDAZONES-3	
- méthyl-2 azido-4 phényl-6 pyridazone-3 pyridazone-3 37	(42) II8
- diphényl-2,6 azido-4 pyridazone-3 36	(42) II8-II9

Pages

- diphényl-2,6 chloro-4 pyridazone-3 40 (42) II9
- méthyl-2 amino-4 phényl-6 pyridazone-3 38 (43) I20

5) CYCLO-ADDITION I-3 DIPOLAIRE DU DIAZO-2 PROPANE SUR LA METHYL-2 PHENYL-6 PYRIDAZONE-3 25

- préparation du diazopropane (DAP) (45) I20
- action du DAP sur la méthyl-2 phényl-6 pyridazone-3 25 et sur la diméthyl-2,4 phényl-6 pyridazone-3 I9 (47) I20-I2I
- thermolyse de la pyrazoline 4I (49) I2I
- photolyse de la pyrazoline 4I (49-50) I22-I23
- hydrogénation catalytique de la diazépinone 42 (5I) I23
- saponification de 42 :obtention de 46 (5I) I24

II - EQUILIBRE LACTAME-LACTIME : O et N ALCOYLATIONS DE PYRIDAZONES-3

1) REACTIONS METTANT EN JEU LA MOBILITE DU PROTON LACTAMIQUE DES PYRIDAZONES-3

- morpholinométhyl-2 méthyl-4 phényl-6 pyridazone-3 47 (54) I24
- (tétrahydropyranyl-2)-2 méthyl-4 phényl-6 pyridazone-3 48 (55) I25

2) REACTIONS METTANT EN JEU LA MOBILITE DU PROTON LACTIMIQUE DES PYRIDAZONES-3

- action du diazométhane sur la méthyl-4 phényl-6 pyridazone-3 I8 (56) I25
- thermolyse et photolyse du diazoacétate d'éthyle en présence de I8 (56-57) I27-I28
- action du fluoroborate de triéthyloxonium sur la méthyl-4 phényl-6 pyridazone-3 (58) I28

3) NOUVELLES SYNTHESES DE PYRIDAZINES AU DEPART DE METHYL-4 PHENYL-6 PYRIDAZONE-3 I9 — Pages

- Passage des pyridazones-3 aux pyridazines et réciproquement

. chloro-3 méthyl-4 phényl-6 pyridazine 53 (59) I29
. méthyl-4 phényl-6 pyridazone-3 I8 (59) I29
. méthyl-4 phényl-6 pyridazine 54 (59) I30
. diméthyl-2,4 phényl-6 pyridazone-3 I9 (59) I30

- Réactions mettant en jeu des dérivés oxygénés en position 3

. méthoxy-3 méthyl-4 phényl-6 pyridazine 49 (6I) I3I
. N-oxyde 55 (6I) I3I
. méthoxy-2 méthyl-4 phényl-6 pyridazone pyridazone-3 56 (6I) I32

- Réactions mettant en jeu des dérivés azotés en position 3

. hydrazino-3 méthyl-4 phényl-6 pyridazine 58 (63) I33-I34
. diméthyl-3,8 phényl-6 s-triazolo (I,2-b) pyridazine 59 (63) I34

- Réactions mettant en jeu des dérivés carbonés en position 3

. N-oxyde 60 (63) I34-I35
. oxydo-2 chloro-3 méthyl-4 phényl-6 pyridazine 6I (63) I35
. cyano-3 méthyl-4 phényl-6 pyridazine 62 (64) I36
. synthèse de l'acide méthyl-4 phényl-6 pyridazine carboxylique-3 63 , de son amide et de son ester de parabromo-phenacyle (64-65) I36-I37

Pages

III - REACTIONS NE MODIFIANT PAS LA NATURE DU CYCLE PYRIDAZONIQUE

1) ACTION DU NBS SUR DES METHYL-4 PHENYL-6 PYRIDAZONES-3

- Synthèse des bromopyridazones 64, 67 65 et 68 (66) I37

CHAPITRE IV

1) SYNTHESE DE QUELQUES MATIERES PREMIERES NECESSAIRES A L'OBTENTION DES PYRIDAZONES-3

- Analogues de l'acide I substitués sur le noyau phényle (69) I39
- Alcoylaminoalcoylhydrazines (69) I40

2) SYNTHESE DES AMINOALCOYL-2 METHYL-4 PHENYL-6 PYRIDAZONES-3 (68) I44

3) SYNTHESE DU MORPHOLINOETHYL-4 OXO-5 PHENYL-2 DIAZA-3,4 BICYCLO(4-I-0) HEPTENE-2 29 (69-70) I44-I46

4) SYNTHESE DE LA MORPHOLINO-ETHYL-2 METHYL-5 PHENYL-6 PYRIDAZONE-3 73 (70-7I) I46-I48

5) SYNTHESE DU N-OXYDE DE L'Ag 246 (Ag 28I) (69) I48

6) SYNTHESE DE L'AMIDE : Ag 29I (69) I49

7) ETUDE PHARMACOLOGIQUE ET CONSTANTES PHYSIQUES D'ANALOGUES DE LA MORPHOLINO-ETHYL-2 METHYL-4 PHENYL-6 PYRIDAZONE-3 20 (72-9I) I50-I55

CONCLUSION (92-95)

BIBLIOGRAPHIE I56-I62

Strasbourg, le 3 mars 1969

Le Président du Jury,

G. OURISSON

VU et Permis d'imprimer

Strasbourg, le 11 avril 1969

P. le Doyen,
l'Assesseur,

J. BRENET